

Министерство образования и науки Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт природных ресурсов
Направление подготовки химическая технология, профиль Инжиниринг в
биотехнологических и фармацевтических производствах
Кафедра физической и аналитической химии

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Синтез сополимеров молочной и гликолевой кислоты в условиях микроволнового облучения

УДК 661.746-036.7:544.56

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ4Г	Газалиев Таир Жанатович		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ФАХ	Губа Галина Яковлевна	к.х.н., доцент		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры менеджмента	Криницына Зоя Васильевна	к.т.н., доцент		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ЭБЖ	Шеховцова Наталья Сергеевна	к.х.н., доцент		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ФАХ	Пестряков Алексей Николаевич	д.х.н.		

Томск – 2016 г.

Планируемые результаты по программе

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
<i>Профессиональные компетенции</i>	
P1	Применять <i>глубокие</i> естественно-научные, математические и инженерные знания для создания <i>новых</i> материалов
P2	Применять <i>глубокие</i> знания в области современных технологий химического производства для решения <i>междисциплинарных</i> инженерных задач
P3	Ставить и решать <i>инновационные</i> задачи <i>инженерного анализа</i> , связанные с созданием материалов и изделий, с использованием системного анализа и моделирования объектов и процессов химической технологии
P4	Разрабатывать химико-технологические процессы, <i>проектировать</i> и использовать <i>новое</i> оборудование для создания материалов, конкурентоспособных на <i>мировом</i> рынке
P5	Проводить теоретические и экспериментальные <i>исследования</i> в области создания <i>новых</i> материалов, современных химических технологий, нанотехнологий
P6	Внедрять, <i>эксплуатировать</i> современные высокотехнологичные линии автоматизированного производства, обеспечивать их <i>высокую эффективность</i> , соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химическом производстве, выполнять требования по защите окружающей среды
<i>Универсальные компетенции</i>	
P7	Использовать <i>глубокие</i> знания по <i>проектному менеджменту</i> для ведения <i>инновационной</i> инженерной деятельности с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности
P8	<i>Активно</i> владеть <i>иностранным языком</i> на уровне, позволяющем работать в иноязычной среде, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты инновационной инженерной деятельности
P9	Эффективно работать индивидуально, в качестве <i>члена и руководителя группы</i> , состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность <i>следовать корпоративной культуре</i> организации
P10	Демонстрировать <i>глубокие</i> знания <i>социальных, этических и культурных аспектов</i> инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах <i>устойчивого развития</i>
P11	<i>Самостоятельно</i> учиться и непрерывно <i>повышать квалификацию</i> в течение всего периода профессиональной деятельности

Министерство образования и науки Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт природных ресурсов
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
Профиль инжиниринг в биотехнологических и фармацевтических производствах
Кафедра физической и аналитической химии

УТВЕРЖДАЮ:

Зав. кафедрой

_____ Пестряков
А.Н.
(Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

**ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

Магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ4Г	Газалиеву Таиру Жанатовичу

Тема работы:

Синтез сополимеров молочной и гликолевой кислоты в условиях микроволнового облучения	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№ 3358/с от 06.05.2016

Срок сдачи студентом выполненной работы:

31 мая 2016 г.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе (наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).	Объект исследования — полимолочная кислота, гликолевая кислота Вид сырья — молочная кислота производства PURAC 80, Нидерланды. Гликолевая кислота производства ACROS ORGANICS, Бельгия
Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов (аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).	Аналитический обзор литературы Объекты и методы исследования Экспериментальные результаты и их обсуждение Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение Социальная ответственность Заключение по работе
Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)	Графический материал полученных результатов
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы (с указанием разделов)	

Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Криницына Зоя Владимировна, к.х.н., доцент менеджмента
Социальная ответственность	Шеховцова Наталья Сергеевна, к.х.н., доцент кафедры ЭБЖ
Раздел на иностранном языке	Рыманова Ирина Евгеньевна, старший преподаватель кафедры ИЯПР,
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
<p>На русском: 1.1.2. Применение в медицине и фармакологии, 1.2.1 Физические и химические свойства молочной кислоты, 1.2.2 Физические и химические свойства гликолевой кислоты 1.3. Методы получения сополимеров молочной и гликолевой кислот, 1.4. Физико-химические свойства сополимеров PLGA, 1.5. Применение PLGA в медицинских целях, 1.6. Теоретические основы микроволнового излучения, 1.7. Микроволновой синтез сополимеров молочной и гликолевой кислот</p> <p>На английском языке: 1.1.2 Medical and pharmacological applications, 1.2.1 Physical and chemical properties of lactic acid, 1.2.2 Physical and chemical properties glycolic acid 1.3 Methods of lactic and glycolic acids copolymers production, 1.4 Physical and mechanical properties of PLGA copolymers, 1.5 PLGA for medical applications, 1.6. Theoretical basis of microwave radiation, 1.7. Microwave synthesis copolymers of lactic and glycolic acids</p>	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	1.09.2015 г.
---	--------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ФАХ	Губа Г.Я.	к.х.н., доцент		1.09.2015

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ4Г	Газалиев Т.Ж.		1.09.2015

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ4Г	Газалиеву Таиру Жанатовичу

Институт	ИПР	Кафедра	ФАХ
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	Химическая технология/Инжиниринг в биотехнологических и фармацевтических производствах

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Бюджет научного исследования составляет 317630,59 руб.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды – 30%

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ	1.1 Потенциальные потребители результатов исследования 1.2. Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения 1.3 FAST – анализ 1.4. SWOT – анализ 1.5. Оценка готовности проекта к коммерциализации результатов научно технического исследования
2. Разработка устава научно-технического проекта	2.1. Устав проекта 2.2. Организационная структура проекта
3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок	- План проекта (календарный план НТИ) - Бюджет проекта исследования (планируемые затраты на выполнения НТИ) - Организационная структура проекта (выбор организационной структуры научного проекта)
4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности	4.1 Оценка сравнительной эффективности исследования

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Оценка конкурентоспособности технических решений
2. Матрица смежности
3. Матрица SWOT
4. Оценка степени готовности проекта к коммерциализации
5. Организационная структура проекта
6. Календарный план-график проведения НИОКР
7. Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры менеджмента	Криницына З. В.	К.Т.Н		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ4Г	Газалиев Таир Жанатович		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ4Г	Газалиеву Таиру Жанатовичу

Институт	Институт природных ресурсов	Кафедра	
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	Химическая технология/Инжиниринг в биотехнологических и фармацевтических производствах

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Характеристика объекта исследования и области его применения	<i>Молочная и гликолевая кислоты являются натуральными продуктами и могут рассматриваться как биологически безопасными продуктами, поскольку являются метаболитами обмена веществ организма человека и животных.</i>
---	--

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1.Производственная безопасность	Анализ вредных факторов проектируемой производственной среды - Отклонение показателей микроклимата в помещении - Превышение уровней электромагнитных и ионизирующих излучений - Повышенный уровень шума на рабочем месте Анализ опасных факторов проектируемой произведённой среды - Токсическое влияние химических веществ
2.Экологическая безопасность:	При микроволновом синтезе молочной и гликолевой кислот возможны некоторые вредные воздействия на воздушную среду, воду и может произойти загрязнение почвы. Во избежание таких загрязнений проводится ряд мер по их предотвращению: сбор, хранение и специальная утилизация жидких и твердых органических и неорганических отходов.
3.Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	- Пожары, взрывы - Геофизические опасные явления - Массовые беспорядки среди населения.
4. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:	Организация рабочего места в лаборатории и правила работы

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
--	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ЭБЖ	Шеховцова Н.С	к.х.н., доцент		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ4Г	Газалиев Таир Жанатович		

Министерство образования и науки Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Институт природных ресурсов
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
Профиль Инжиниринг в биотехнологических и фармацевтических производствах
Уровень образования Магистратура
Кафедра Физической и аналитической химии
Период выполнения (осенний / весенний семестр 2015/2016 учебного года)

Форма представления работы:

Магистерская диссертация

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	15.06.2016
--	------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
30.04.2016 г.	Основная часть	20
18.05.2016 г.	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	20
20.05.2016 г.	Социальная ответственность	20
25.05.2016 г.	Обязательное приложение на иностранном языке	20
31.05.2016 г.	Корректировка разделов ВКР с учетом замечаний руководителя	20

Составил преподаватель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент кафедры ФАХ	Губа Г.Я	к. х. н., доцент		

СОГЛАСОВАНО:

Зав. кафедрой	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
ФАХ	Пестряков А.Н.	д.х.н., профессор		

Реферат

Выпускная квалификационная работа изложена на 144 страницах, содержит 37 рисунков, 47 таблиц, 93 источника литературы, 2 приложения.

Ключевые слова: биоразлагаемые полимеры, биополимеры, полимолочная кислота, полилактид, ИК-спектроскопия, гликолевая кислота, полигликолид, микроволновое облучение

Объект исследования: полимолочная кислота, гликолевая кислота, 57%-ный водный раствор, гликолевая кислота 67%-ный водный раствор, октаноат олова, бензиловый спирт, пара-толуолсульфокислота.

Предмет исследования: изучение влияния мощности МВО на процесс сополимеризации молочной и гликолевой кислот. Определение физико-химических свойств синтезированных сополимеров СМГК.

Цель работы – Синтез сополимера молочной и гликолевой кислот в условиях МВО для медицинского применения.

В процессе работы изучалась кинетика синтеза сополимеров молочной и гликолевой кислот в условиях МВО в присутствии катализаторов октаноата олова и толуолсульфокислоты.

Результаты исследования могут быть использованы для дальнейшей разработки технологии получения сополимеров молочной и гликолевой кислот медицинского назначения.

Выпускная квалификационная работа выполнена на кафедре ФАХ.

Руководители: к.х.н., Г.Я. Губа.

Выполнил: магистрант группы 2ДМ4Г Т.Ж. Газалиев.

Условные обозначения и сокращения

МК – молочная кислота

ОМК – олигомер молочной кислоты

ПМК – полимолочная кислота

МВО – микроволновое облучение

НПВО – нарушенное полное внутреннее отражение

СМГК – сополимер молочной и гликолевой кислот

ПГК – полигликолид

ГК – гликолевая кислота

ТСК – пара-толуолсульфокислота

PLGA - (poly(lactic-co-glycolic)) acid

Содержание

	Введение.....	15
Глава 1	Литературный обзор.....	17
1.1	Сополимеры молочной и гликолевой кислот.....	17
1.1.1	Общие сведения.....	17
1.1.2	Применение в медицине и фармакологии.....	19
1.2	Физические и химические свойства молочной и гликолевой кислот.....	21
1.2.1	Физико-химические свойства молочной кислоты.....	21
1.2.2	Физико-химические свойства гликолевой кислоты.....	22
1.3	Методы получения сополимеров молочной и гликолевой кислот.....	24
1.4	Физико-химические свойства сополимеров PLGA.....	28
1.5	Применение PLGA в медицинских целях.....	30
1.6	Теоретические основы микроволнового излучения.....	32
1.7	Микроволновой синтез сополимеров молочной и гликолевой кислот.....	36
Глава 2	Экспериментальная часть.....	41
2.1	Характеристика объектов обследования.....	41
2.2	Методики эксперимента.....	45
2.2.1	Микроволновой метод синтеза сополимеров молочной и гликолевой кислот.....	45
2.2.2	Метод ^1H ЯМР-спектроскопии.....	49
2.2.3	Метод ИК-спектроскопии.....	51
2.2.4	Вискозиметрический метод определения молекулярной массы полимеров.....	53
2.2.5	Методика определения температуры плавления.....	56
2.2.6	Определение гидролитической устойчивости сополимеров СМГК.....	57

Глава 3	Результаты и их обсуждения.....	59
3.1	Влияние мощности микроволнового излучения и времени на скорость дегидратации.....	59
3.2	Кинетика поликонденсации молочной и гликолевой кислоты в условиях МВО.....	72
3.3	Кинетика сополимеризации МК и ГК в условиях МВО при добавлении октаноата олова – бензилового спирта.....	78
3.4	Кинетика сополимеризации МК и ГК в условиях МВО при добавлении п-толуолсульфокислоты.....	81
3.5	Сополимеризации в зависимости от соотношений МК:ГК.....	82
3.6	Физико-химические свойства сополимеров СМГК.....	83
Глава 4	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	87
4.1	Потенциальные потребители результатов исследования.....	87
4.2	Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	88
4.3	FAST-анализ.....	90
4.4	SWOT-анализ.....	92
4.5	Оценка готовности проекта к коммерциализации.....	94
4.6	Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования.....	95
4.7	Инициация проекта.....	96
4.8	Организационная структура проекта.....	97
4.9	Планирование управления научно-техническим проектом.....	98
4.9.1	Организационная структура проекта.....	98
4.9.2	Контрольные события проекта.....	99
4.9.3	План проекта.....	99
4.10	Бюджет научного исследования.....	101
4.10.1	Сырье и материалы.....	103

4.10.2	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ.....	104
4.11	Оценка ресурсоэффективности.....	106
4.11.1	Оценка сравнительной эффективности исследования.....	107
Глава 5	Социальная ответственность.....	110
5.1	Профессиональная социальная безопасность.....	110
5.1.1	Анализ вредных и опасных производственных факторов и обоснование мероприятий по их устранению.....	110
5.1.1	Отклонение показателей микроклимата в помещении.....	113
5.1.2	Превышение уровней электромагнитных и ионизирующих излучений.....	114
5.1.3	Повышенный уровень шума на рабочем месте.....	114
5.1.4	Повышенная загазованность воздуха рабочей зоны вследствие образования ядовитых газов в ходе химической реакции.....	116
5.1.5	Световые измерения или исследование основных показателей естественного и искусственного освещения.....	118
5.2	Экологическая безопасность.....	119
5.3	Безопасность в чрезвычайных ситуациях.....	121
5.3.1	Пожары, взрывы.....	121
5.4	Законодательное регулирование проектных решений.....	123
	Выводы.....	125
	Список публикаций.....	126
	Список использованных источников.....	127
	Приложение А.....	136
	Приложения Б.....	153

Введение

Биоразлагаемые полимеры, в частности полилактиды и их сополимеры находят широкое применение в медицинском производстве в виде имплантатов, шовных материалов, тканевой инженерии. Также актуально их применение в фармацевтической промышленности, где используются в качестве упаковочного материала, для контролируемой доставки лекарственных средств пролонгированного действия и другие[1-7].

Сополимеры молочной и гликолевой кислот применяют в медицинском и фармацевтическом производстве благодаря своим свойствам как биосовместимости и биodeградация.

Сополимеры молочной и гликолевой кислот имеют преимущество в применении, варьируя соотношения исходных концентраций оксикарбоновых кислот, можно контролировать время разложения материала в человеческом организме. Для системы доставки лекарств некоторые биологически активные вещества совместимы только с сополимерами молочной и гликолевой кислот.[2-3]

Процесс получения полимеров и сополимеров МК при конвекционном нагревании занимает много времени и требует высоких температур.[8]

Синтез сополимеров МК и ГК в условиях микроволнового облучения является актуальной задачей. Микроволновой синтез позволяет ускорить процесс в 10-1000 раз, повышает селективность и является «зелёной» химией.

Цель данной работы:

Цель:- Синтез сополимеров молочной и гликолевой кислот в условиях МВО

Задачи:

Исследовать влияние мощности облучения на синтез сополимеров молочной и гликолевой кислот (СМГК) в условиях МВО.

Изучить кинетику синтеза СМГК в условиях МВО при различной мощности.

Установить влияние природы катализатора на вязкость синтезированных образцов.

Изучить физико-химические свойства сополимера

Научная новизна

Впервые изучена кинетика синтеза олигомеров молочной и гликолевой кислот в условиях МВО.

Установлено, что процесс дегидратации и последующая реакция поликонденсации молочной и гликолевой кислот в условиях МВО протекает быстрее в 10-15 раз, чем при обычном конвекционном нагревании.

Показано, что при использовании катализаторов существенное ускоряет процесс сополимеризации МК и ГК, характеристическая вязкость при этом увеличивается более, чем в 2 раза.

Найдено, что катализатор октаноат олова с сокатализатором бензиловым спиртом при применении в качестве катализаторов реакции сополимеризации СМГК в 1,5 раза активнее, чем пара-толуолсульфокислота.

Установлено, что оптимальной мощностью микроволнового облучения для синтеза сополимеров молочной и гликолевой кислот является 280 Вт.

Практическая значимость.

Полученные результаты представляют значительную практическую ценность для синтеза сополимеров СМГК в условиях микроволнового облучения.

Разработка и внедрение методов синтеза в условиях МВО могут стать незаменимой технологией при синтезе сополимеров СМГК для нужд медицины.

Глава 1. Литературный обзор

1.1. Сополимеры молочной и гликолевой кислот

Сополимеры молочной и гликолевой кислот (poly(lactic-co-glycolic) acid, copoly (lactide-glycolide), PLGA [в англоязычной литературе также используются аббревиатуры PLG, PLGC или CPLG]) – полимеры, наиболее широко применяемые для создания систем пролонгированного действия [1-7]. Как и соответствующие гомополимеры (PLA и PGA), Сополимер СМГК представляют собой термопластичные сложные полиэфиры (рисунок 1):

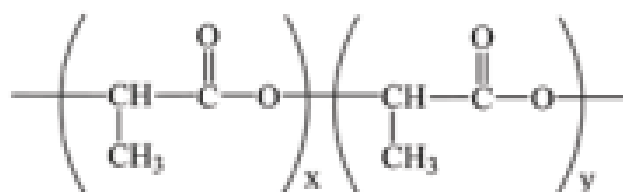


Рисунок 1 Сополимеры молочной и гликолевой кислот

1.1.1. Общие сведения

Свойства и области применения PLGA могут изменяться в широких пределах не только благодаря варьированию молекулярной массы полимера, но и за счет изменения соотношения мономерных звеньев в полимере. Как и гомополимеры (PLA и PGA), сополимеры молочной и гликолевой кислот обладают низкой токсичностью, превосходной биологической совместимостью и характеризуются практическим отсутствием воспалений при контакте с живыми организмами. Все это в сочетании с регулируемыми механическими свойствами делает PLGA основным полимером для создания пролонгированных систем [4, 8]. PLGA различной молекулярной массы и с различным соотношением мономерных звеньев молочной и гликолевой кислот используют для микроинкапсулирования лекарственных веществ различной природы [3]

Основными мономерами для синтеза PLGA являются молочная и гликолевая кислоты. Чаще используют рацемат молочной кислоты (смесь D-

и L-изомеров) [7]. Способы синтеза подобны способам, описанным для PLA и PGA [5-6], причем высокомолекулярный PLGA получают из смеси лактидов с гликолидами. В качестве катализатора используют соединения олова (II) (этилгексаноат или алкоксиды), а также изопропилат алюминия [6]. Следует отметить, что номинальное соотношение звеньев мономеров в PLGA, определяемое загрузкой реакционной массы, может не соответствовать фактическому, как это показано, например, в [9, 10].

Высокомолекулярные сополимеры молочной и гликолевой кислот, как и гомополимеры PLA и PGA, представляют собой бесцветные стеклоподобные полимеры, растворимые в большом количестве органических растворителей, в т.ч. в хлорированных углеводородах, тетрагидрофуране, ацетоне и этилацетате [7]. Как и гомополимеры, PLGA может находиться в частично кристаллическом либо аморфном состояниях. Помимо молекулярной массы и молекулярно-массового распределения, на фазовое состояние PLGA принципиальное влияние оказывает соотношение мономерных звеньев молочной и гликолевой кислот в сополимере [7, 11, 12]. Из рисунка 2 видно, что при приближении состава к одному из гомополимеров (PLA или PGA) в PLGA возникает кристаллическая фаза, температура плавления которой заметно изменяется с составом сополимера. В области же концентраций мономерных звеньев гликолевой кислоты от 26 до 67 мол.% сополимеры PLGA полностью аморфны.

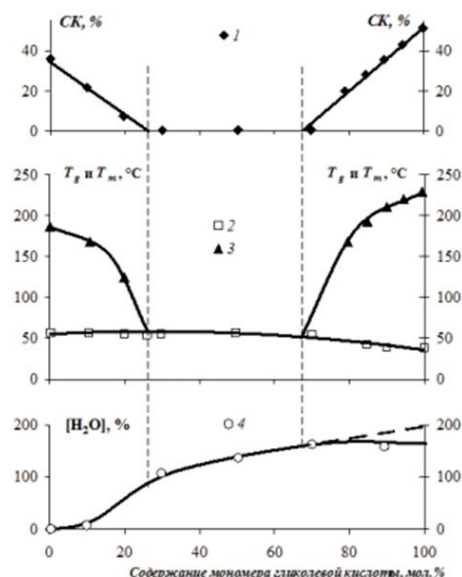


Рисунок 2 Влияние состава сополимера PLGA на степень кристалличности (1), температуры стеклования (2) и плавления (3), а также водопоглощение (4) по данным [11].

Средняя область составов (26-67 мол.% мономерных звеньев гликолевой кислоты), ограниченная пунктирными линиями, соответствует аморфному состоянию сополимера, тогда как за пределами этой области PLGA – частично кристаллический.

Для получения биоразлагаемых материалов с заранее заданными свойствами и сроками деградации проводят сополимеризацию одного или нескольких лактонов. Варьируя химический состав, молекулярную массу и надмолекулярную структуру, можно «управлять» механическими характеристиками материала, его растворимостью, теплофизическими свойствами и сроками биodeградации. Возможность направленно менять свойства особенно актуальна для биомедицинских применений полилактида, т.к. важно обеспечить необходимые характеристики и кинетику деградации материала в организме.

1.1.2. Применение в медицине и фармакологии

Биоразлагаемые материалы разделяются по происхождению на натуральные и синтетические и расщепляются *in vivo*, либо ферментативно

либо неферментативно, для получения биосовместимых, не токсичных безопасных продуктов, которые впоследствии удаляются при помощи метаболических процессов. Количество биоразлагаемых материалов, которые используются при контролируемой поставке лекарств, резко возросло за последнее десятилетие. Основная категория биоматериалов, используемых в доставках лекарств, может классифицироваться как синтетические биodeградируемые полимеры, которые включает в себя относительно гидрофобные материалы, такие как альфа-гидроксикислоты (семейство полимолочной и гликолевой кислот, PLGA), полиангидриды и др. Ко второй группе относятся природные полимеры, такие как сложные сахара (гиалуроновая кислота, хитозан) и неорганические (гидроксиапатита) [7-9]. Требования к материалам, используемым для доставки лекарств, зависят от заболеваний, доз и специальных требований, которые могут иметь препараты. Биосовместимость очень важный параметр. Важно отметить, что биосовместимость не является внутренним свойством материала, а зависит от биологической среды и переносимости препарата, который существует в отношении специфических взаимодействий между полимером и тканью [9].

Полиэфир PLGA представляет собой сополимер полимолочной кислоты (PLA) и поли гликолевой кислоты (ПГК). Это лучший биоматериал из существующих для доставки лекарственных средств в отношении формы выпуска и производительности.

Полимолочная кислота содержит асимметричный альфа-углерод, который обычно в классических стереохимических терминах описывается как D или L формой, а иногда, как R и S форма, соответственно. Энантиомерные формы полимера PLA являются поли D-молочной кислотой (PDLA) и поли L-молочной кислотой (PLLA). PLGA, как правило, это аббревиатура поли D, L-молочной и гликолевой кислоты, где D- и L- формы молочной кислоты находящиеся в равном соотношении.

1.2. Физические и химические свойства молочной и гликолевой кислот

1.2.1 Физико-химические свойства молочной кислоты

Молочная кислота (2-гидроксипропионовая кислота) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$, представляет собой оксикислоту с тремя атомами углерода; один концевой атом углерода является частью кислоты или карбоксильной группы; другой концевой атом углерода является частью метиленовой или углеводородной группы; а центральный атом углерода входит в спиртовую группу. Чистая безводная молочная кислота представляет собой белое кристаллическое вещество с низкой температурой плавления. В отличие от других кислот, молочная кислота является нелетучим соединением, не имеет запаха, бесцветно, имеет мягкий кислый вкус. Содержание углерода, водорода и кислорода 40%, 6,71% и 53,29% соответственно.

Существует две формы изомеров молочной кислоты, L и D, они имеют различные характеристики [11]. Гидроксильные и карбоксильные группы, молочной кислоты допускают широкий спектр химических реакций. Молочная кислота имеет pK_a 3,86 при 25°C. Это умеренная кислота, которая может вступать в реакции: с активными металлами с образованием газообразного водорода; с солями металлов; с цианистыми солями для получения газообразного цианида; с диазосоединениями, дитиокарбоматами, изоцианидами, меркаптанами, нитридами сульфитами, нитритами, тиосульфатами, диоксид серой (SO_2), карбонатами и бикарбонатами с образованием горючих токсичных газов.

Молочная кислота может образовывать лактид путем этерификации с различными спиртами. При этом образуется лактат эфира путем каталитической дегидратации [12]. Данные реакции молочной кислоты находят применение при производстве промышленных и потребительских товаров. Некоторые физические и химические свойства молочной и гликолевой кислоты приведены в таблице 1.

Таблица 1 Физические свойства гликолевой и молочной кислот [13]

Свойство	Значение для ГК	Значение для D-МК	Значение для L-МК
Температура кипения	100°C	103	122
Температура плавления	78-80°C	52.8	53
Константа диссоциации (pKa)	3.83 (at 25°C)	3.83	3.79
Молекулярная масса	78	90.08	90.08

1.2.2. Физико-химические свойства гликолевой кислоты

Гликолевая кислота содержит функциональные группы кислоты, а также первичного спирта. ГК вступает в типичные реакции окисления с образованием глиоксальной кислоты и оксалиновой кислоты и в реакцию восстановления с активными металлами с образованием уксусной кислоты. Как и все кислоты, образует соли, сложные эфиры, амиды и т.д. Как спирт образует сложные эфиры, ацетали и простые эфиры. В ГК активны обе функциональные группы, образуя комплексы с ионами поливалентных металлов. В кислых средах, гликолевая кислота может вступить в реакцию самоэтерификации с образованием циклических и линейных полимеров, известных как гликолидов.

Сама гликолевая кислота - не горючее вещество. Зато образует продукты сгорания: формальдегид, муравьиную кислоту, окись углерода и двуокись углерода.

У кристаллической гликолевой кислоты дегидратация и полимеризация начинается при температуре выше 50° С. При нагревании до температуры плавления, образуются едкий дым и раздражающие пары. Концентрированные водные растворы гликолевой кислоты химически стабильны при нормальной температуре [14].

Гликолид отличается от лактида тем, что в его молекуле отсутствуют метильные группы (рисунок 3).

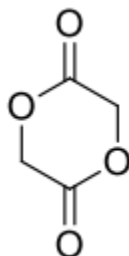


Рисунок 3 – Химическая структура молекулы гликолида

Оптической активностью молекула не обладает и существует всего одна форма с температурой плавления 85°C . Отсутствие метильных групп придает полимеру гликолида менее гидрофобные свойства наряду с высокой стереорегулярностью цепей. Температура плавления высокомолекулярного полигликолида (PGA) $T_m=225-230^{\circ}\text{C}$, температура стеклования $T_g=35-40^{\circ}\text{C}$. Орторомбическая кристаллическая решетка полигликолида образована двумя молекулярными цепями и характеризуется параметрами $a = 5,22 \text{ \AA}$, $b = 6,19 \text{ \AA}$, $c = 7,02 \text{ \AA}$ [14]. Полигликолид не растворяется в большинстве органических растворителей, за исключением высокофторированных соединений, таких как гексафторизопропанол. Этот факт, а также близкое к температуре плавления начало деструкции ($240-250^{\circ}\text{C}$) создают сложности при характеристике, очистке и переработке данного полимера. Благодаря своим отличным механическим свойствам, полигликолид нашел широкое применение в качестве материала для биоразлагаемых хирургических нитей. Однако из-за жесткости и сложностей в переработке чистый полигликолид практически не используется.

1.3. Методы получения сополимеров молочной и гликолевой кислот

Существует два основных способа получения полилактида: поликонденсация молочной кислоты и полимеризация лактида с раскрытием цикла. Из-за сложностей, связанных с отведением воды по мере нарастания вязкости, поликонденсацией сложно получить полимолочную кислоту с молекулярной массой выше 10 кДа. Высокомолекулярный полимер синтезируют полимеризацией димера молочной кислоты лактида. Его получают из молочной кислоты в две стадии: поликонденсация с получением низкомолекулярной полимолочной кислоты и последующая деполимеризация при повышенной температуре. Оптически активная молекула молочной кислоты существует в виде L- и D-изомеров, которые образуют как оптически активные L- и D-изомеры лактида, так и оптически неактивные мезо-форму и D,L-форму (рисунок 4).

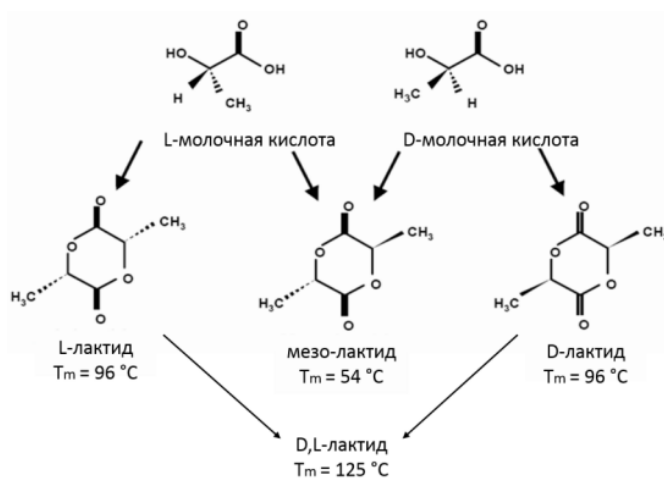


Рисунок 4 – Оптические изомеры молочной кислоты и лактида

Температура плавления оптически активных L- и D- форм лактида $T_m=96\text{ }^{\circ}\text{C}$, для мезо-формы $T_m=54^{\circ}\text{C}$. D,L-форма представляет собой эквимольную рацемическую смесь L-лактида и D-лактида, в результате образуется комплекс, имеющий $T_m=125^{\circ}\text{C}$. Это один из немногих случаев,

когда рацемическая смесь имеет более высокую T_m , чем соответствующие оптически активные формы [15].

PLGA представляет собой линейный сополимер, который может быть получен при различных соотношениях между его составными мономерами, молочной (LA) и гликолевой кислоты (ГА) (рисунок 1).

В зависимости от соотношения лактида и гликолида, используемых для полимеризации, можно получить различные формы PLGA: как правило, они распределены в соотношении мономеров (например, PLGA 75:25 расшифровывается, как сополимер состоял из 75% молочной кислоты, и 25% гликолевой кислоты). Различные механизмы и параметры синтеза, используемые для получения PLGA, сильно влияют на физико-химические характеристики конечного продукта. Например, поликонденсация в растворе лактида и гликолида при температуре выше 120°C удаляется вода с получением низкомолекулярных сополимеров молочной и гликолевой кислот с молекулярной массой (< 10 кДа) [16, 17, 18]. Авторы Ajioka и др. [19,20] опубликовали простой метод осуществляющийся в один шаг, прямой поликонденсации из лактида и гликолида, реакцию проводят в азеотропном растворителе дифенилового эфира, характеризующийся высокой температурой кипения. Однако, этот растворитель приводит к более высоким сложностям в управлении процесса и очистки конечного продукта, и, таким образом, в результате полимеры становятся очень дорогостоящими в производстве. В 2001 году Moon и Takahashi разработали новый расплав и процесс твердофазной поликонденсации, без каких-либо азеотропных растворителей, чтобы преодолеть эти недостатки [21,22].

Кроме того, высокомолекулярный PLGA может быть получен путем полимеризации с раскрытием циклов лактида и гликолида с использованием металлических катализаторов при высоких температурах ($130-220^{\circ}\text{C}$), в том числе 2-этилгексаноата олова (II), алкоксидов олова (II), или изопропоксида алюминия [22]. Среди этих катализаторов октаноат олова (SnOct_2) представляет собой высокоэффективным коммерчески выгодным

катализатором и разрешен во многих странах в товарах медицинского назначения [23,24].

Представляет интерес механизм получения сополимеров СМГК методом ферментативной полимеризации, который появляется в качестве альтернативного метода для получения алифатических полиэфиров, не зараженным возможными токсичными металлическими остатками, что является существенной прерогативой синтезированного материала для биомедицинских применений. Этот механизм ферментативного раскрытия цикла (т.е., с помощью липазы) происходит в мягких условиях реакции (температура, pH и давление), но требует длительного времени реакции, получают PLGA с низкой молекулярной массой [25]. Как правило, по способу полимеризации с раскрытием цикла образуются, как докладывал Dechy-Cabaret, случайно распределенные, стереобеспорядочные или синдиотактические PLGA [26], в зависимости от участвующих мономеров и поведении реакции полимеризации. Как известно из литературы, последовательность строения PLGA резко влияет на скорость деградации, так как непоследовательно построенное PLGA деградирует быстрее, чем аналого секвенированные PLGA, которые были подготовлены путем полимеризации с раскрытием цикла. В последнее время новый метод получения повторения последовательности PLGA сополимеров с различной тактичностью был предложен Li и др. [27], с использованием 1,3 диизопропилкарбомид (DIC) и 4- (диметиламино) п-толуолсульфонат пиридиния (DPTS) в качестве катализаторов. Были получены PLGA с высоким контролем последовательности и стереохимии. Использование данных методов позволит увеличивать и снижать скорости гидролиза. Эти результаты можно считать перспективными для использования последовательного PLGA в биомедицинском применении, т.е. в применении доставки лекарственного средства, где кинетика высвобождения лекарственного средства биомолекулы резко повышается под влиянием полимерной скорости деградации.

С использованием данных о кинетике полимеризации, полученных методом ДСК, проводили синтез сополимеров в стеклянном реакторе.[28]

Навеску (3-4 г) мономера или смесь нескольких мономеров механически перемешивали в стеклянной колбе объемом 30 мл. Приливали к навеске необходимый объем предварительно приготовленного раствора катализатора октаноата олова в петролейно эфире или гексане. Концентрацию раствора рассчитывали так, чтобы его объем покрывал всю мономерную смесь. Откачивали растворитель в вакууме в течение 15 мин. Опускали магнитный перемешивающий элемент в реакционную смесь и помещали колбу в масляную баню, нагретую до температуры эксперимента. Продували колбу аргоном и наглухо закрывали пробкой. После окончания эксперимента часть расплавленного полимера отбирали для анализа конверсии, после чего продукт реакции растворяли в хлороформе или хлористом метиле и высаживали в пятикратный объем охлажденного этанола [29].

Этот полимер растворили в 1000 мл дихлорметана и раствор вылили в теплую воду при 60°C при постоянном перемешивании. Образовавшийся вязкий полимерный осадок собрали и высушили при пониженном давлении при 30°C.

Средневесовой и среднечисловой молекулярный вес, определенные GPC, и среднечисловой молекулярный вес, найденный путем определения концевых групп, образовавшегося сополимера молочной кислоты - гликолевой кислоты, составили 10000; 4000 и 4000 соответственно.

Эти данные показали, что сополимер имел концевые карбоксильные группы.

Сополимеризация гликолида с L-лактидом проводилась в ампулах при температурах 140, 150, 160, 170 °C. Соотношение гликолида : лактида варьировалась соответственно: 1,68 : 6,70; 2,74 : 6,10; 4,9 : 4,9; 9,55 : 2,33 моль/л. Хлорид олова выступал в роли инициатора а в регуляторе молекулярной массы был лауриловый спирт в серном эфире разбавленный до

1 %. Затем систему вакуумировали по два-три раза, заполняли азотом, а после помещали в термостат нагретый до 100° С. После расплава реакционной смеси проводили процесс сополимеризации в предпочтённом диапазоне температур. В ходе опыта проводились исследования состава реакционной среды, влияния температуры, регулятора молекулярной массы и концентрации инициатора на кинетику синтеза сополимеризации гликолида с L-лактидом и свойства получаемых сополимеров [30].

1.4. Физико-химические свойства сополимеров PLGA

Для разработки лучшей формы управления доставкой лекарственного средства важно понимать физические, химические и биологические свойства PLGA.

Физико-химические свойства оптически активных PDLA и PLGA почти одинаковы. В общем, полимер ПМК может быть получен в кристаллической формы (PLLA) или полностью аморфного (PDLA) из-за неупорядоченных полимерных цепей.

Полигликолид лишен метильных боковых групп и показывает высокую кристаллическую структуру в отличие от PLA [28].

Наночастицы PLGA могут быть разработаны практически в любой форме и любого размера, поэтому могут инкапсулировать молекулы практически любые молекулы. PLGA может растворяться в большом количестве растворителей, в том числе и хлорсодержащих растворителях, тетрагидрофуране, ацетоне или этилацетате [7,10].

В воде ПЛГА деградирует путем гидролиза его эфирной связи [31-35]. Наличие метильных боковых групп в PLA делает его более гидрофобным, чем PLGA и, следовательно, ПЛГА, насыщенный PLA полимером, является менее гидрофильным, поглощает меньше воды, а затем более медленно деградируют.

Параметры PLGA после гидролиза, которыми обычно описывают твердое агрегатное состояние, могут меняться со временем (такие как температура стеклования (Tg), содержание влаги и молекулярная масса).

Воздействие этих свойств полимера на скорость высвобождения лекарственного средства из биоразлагаемых полимерных матриц были хорошо изучены. Изменение свойств PLGA в процессе биodeградации полимера влияет на скорость высвобождения и деградации присоединяемых молекул лекарственного средства [34].

Физические свойства PLGA сами по себе зависят от множества факторов: исходного молекулярного веса, соотношения лактида и гликолида, размера структуры, воздействия воды (форма поверхности) и температуры хранения [35]. Механическая прочность PLGA зависит от физических свойств, таких как молекулярная масса и индекс полидисперсности. Эти свойства также влияют на способность приготовления в виде средства для доставки лекарства, и возможность контроля скорости разложения лекарственного средства и гидролиза.

Недавние исследования показали, что тип препарата также играет роль в определении скорости высвобождения [36]. Механическая прочность, набухание, способность к гидролизу, а впоследствии скорость биodeградации полимера непосредственно зависят от степени кристалличности PLGA, который дополнительно зависит от типа и мольного соотношения отдельных компонентов мономера в цепи сополимера.

Когда сополимеризуют кристаллический полигликолид с PLA, уменьшается степень кристалличности PLGA, и в результате повышается скорость гидратации и гидролиза. Как правило, более высокое содержание ПГК приводит к более быстрой деградации за исключением соотношения 50:50 PLA/PGA, которая демонстрирует самую быструю деградацию, с более высоким содержанием ПГА ведет к увеличению интервала деградации ниже 50%. Степень кристалличности и температуры плавления полимеров непосредственно связана с молекулярной массой полимера. T_g (температура стеклования) сополимеров PLGA, как ранее цитировалось выше физиологической температуры 37°C и, следовательно, имеют стекловидный характер, демонстрируя тем самым довольно жесткую структуру цепи. T_g

PLGA уменьшается с уменьшением содержания лактида в составе сополимера и с уменьшением молекулярной массы [37]. Коммерческая продукция сополимеров PLGA обычно характеризуется характеристической вязкостью, которая непосредственно связана с молекулярной массой.

1.5. Применение PLGA в медицинских целях

Благодаря биосовместимости и способности разлагаться в живом организме без образования токсичных продуктов, полимеры на основе лактида с гликолидом нашли широкое применение в медицине. Преимущественно, это скрепляющие изделия [38], защитные пленки и повязки [37, 38]. В последнее время активно внедряются системы направленной доставки и пролонгированного действия лекарств [39], а также материалы для регенеративной медицины [40-41]. Все перечисленные свойства изделий могут быть скомбинированы для улучшения биосовместимости и придания новых функций.

Биоразлагаемый коронарный стент и штифт, выделяющие антибиотик, описаны в работах [42] и [43] соответственно. Для более быстрого восстановления ран и лечения ожогов повязки могут быть введены антибиотики, витамины, минералы, факторы роста и другие фармакологически активные соединения [44]. Перспективны также биоразлагаемые изделия с памятью формы, реагирующие на температуру тела или погружение в физиологическую среду [45,46].

В отличие от неразлагающихся аналогов, изделия из полилактида не требуют повторного хирургического вмешательства для их извлечения. При имплантации биоразлагаемых изделий не возникает осложнений, связанных с длительным пребыванием инородного тела в организме, поскольку изделие исчезает после выполнения своей функции. В организме полилактид деградирует до молочной кислоты посредством гидролиза эфирных связей.

Молочная кислота не токсична для организма, более того, она естественным образом участвует в цикле Кори (процессы транспорта лактата из мышц в печень).

Таблица 2 – Биомедицинские изделия на основе полилактонов [38, 47]

Полимер	Структура	Mw, кДа	Модуль Юнга, ГПа	Сроки деградации	Применение
Полигликолид	Высоко-кристаллич.	-	> 7	100 % за 2-3 мес.	Шовные нити, фиксация переломов, анаплероз мягких тканей
Поли(L-лактид-со-гликолид)	аморфный	40 – 100	-	100 % за 50 -100 дн.	Шовные нити, фиксация переломов, импланты, системы направленной доставки и пролонгированного высвобождения лекарств
Поли(L-лактид)	Частично-кристаллич.	100 – 300	2,8 – 4	50 % за 1 – 2 года	Крепежные изделия для остеосинтеза, восстановление связок, шовные якоря, стенты
Поли(D,L-лактид)	аморфный		1,4 – 2,7	100 % за 12 – 16 мес.	Шовные якоря, скаффолды для регенерации тканей, нетканые материалы для ожоговых и раневых повязок
Поли(D,L-лактид-со-гликолид)	аморфный		1,4 – 2,8	100% за 1 – 6 мес.	Шовные якоря, системы направленной

					доставки и продолжительного высвобождения лекарств
--	--	--	--	--	---

1.6. Теоретические основы микроволнового излучения

МВИ - это электромагнитное излучение диапазон частот, которых колеблется от 0.3 до 300 ГГц. Этот диапазон соответствует длинам волн от 1 см до 1 м. В электромагнитном спектре, область МВО лежит между инфракрасной и радиочастотной областью. Активно используемым диапазоном МВИ, является 1 - 25 см, применяется в технике, радары и телекоммуникации

Термины «микроволны», «микроволновое излучение», «микроволновое облучение» заимствованы из иностранной литературы и употребляется наряду с более устоявшимся на территории стран СНГ термином «сверхвысокочастотное излучение» или «СВЧ», определяющий этот же диапазон частот. Термины «микроволновой синтез (Microwave Synthesis)», «микроволновая химия (Microwave Chemistry)» широко используются в иностранной литературе для обозначения органических или неорганических реакций, процессов, проводимых в условиях микроволнового облучения.

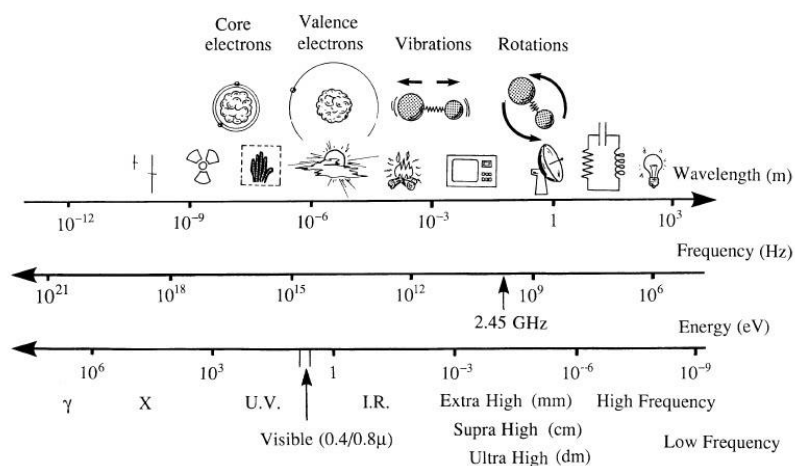


Рисунок 5 Диапазон электромагнитных излучений

Во избежание интерференции с коммуникационными устройствами, выработаны международные соглашения, согласно которым для промышленных научных и медицинских целей (Industrial, Scientific and Medical frequencies) определено несколько частот. Для работы бытовых микроволновых печей, а также для промышленных микроволновых реакторов определена частота 2.45 ГГц.

Помимо частоты 2.45 ГГц, для работы микроволновых нагревательных устройств выделено еще четыре радиочастоты в микроволновом диапазоне спектра. Значения частот электромагнитного излучения, выделенные для промышленного применения в микроволновом диапазоне электромагнитного спектра, приведены в таблице 3.

Таблица 3 Электромагнитная область, выделенная с целью промышленного, научного и медицинского применения [86].

Частота (МГц)	Длина волны (cm^{-1})
433.92 \pm 0.2	69.14
915 \pm 13	32.75
2450 \pm 50	12.24

5800±75	5.17
24125±125	1.36

Фактически, для работы микроволновых нагревательных устройств, в частности, реакторов для синтетической химии используется частота 2.45 ГГц. В числе изданных в литературе наглядных примеров проведения органического синтеза очень мало попадаются упоминания иной частоты, помимо 2.45 ГГц.

В условиях конвекционного нагрева энергия передается от стенок сосуда реакционной массе и далее распространяется посредством диффузии и теплопередачи, что обуславливает наличие в реакционной смеси небольшого содержания молекул, энергии которых достаточны для протекания химических реакций. На глубину протекания химических реакций влияют вязкость, теплоемкость как растворителя, так и реагентов. Широко наблюдаемые в органической химии процессы осмоления реакционной смеси обусловлены локальным перегревом реакционной массы.

В органическом синтезе при помощи микроволнового облучения можно отказаться от применения растворителей, что позволяет получить высокие выходы по сравнению с другими методами синтеза, время реакции сокращается, степень скорость реакции значительно увеличивается, селективность повышается, и обработка реакционных смесей упрощается. Преимуществом метода микроволнового облучения относятся такие параметры как: прогрев реакционной колбы по всему объему; безынерционность нагрева; убирается необходимость использования теплоносителя; если необходимо, то можно в любой момент отключить подачу микроволн и т.д.

Из рисунка 6, наблюдается разница между нагревом при конвекционном нагревании и при нагреве при помощи микроволн. При помощи микроволнового облучения, нагрев начинается изнутри, тем самым происходит равномерный, так называемый «объемный нагрев». На масляной

бане температура поднимается на стенках сосуда, и только потом идёт разогрев реакционной массы.

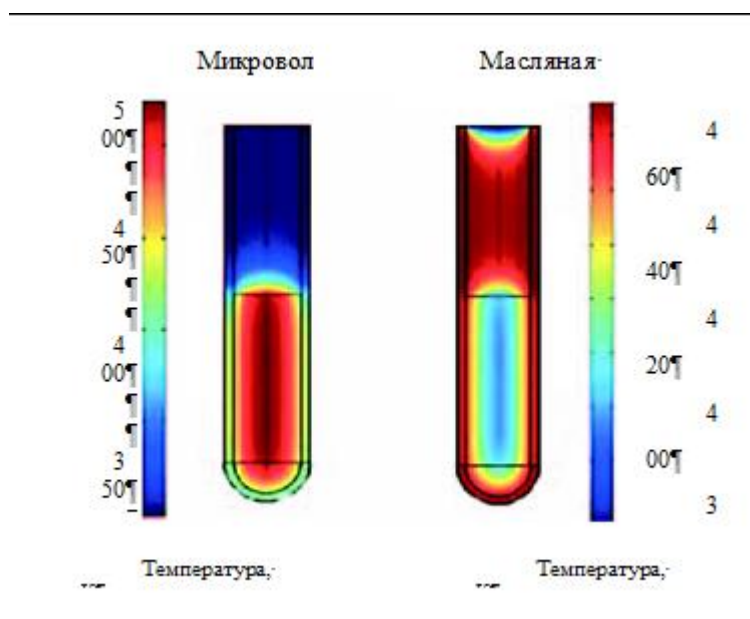


Рисунок 6 – Температурный профиль процесса нагревания пробирки в микроволновом реакторе (левый) и на масляной бане (правый)

Таким образом, преимуществами микроволнового облучения по сравнению с обычным конвекционным нагреванием является:

- можно добиться более высоких температур реакции за счет излучения электромагнитных волн в микроволновой печи в закрытом сосуде;
- во множество случаев значительно уменьшается интервал проведения реакции, зарегистрированы наиболее значительные выходы и чистота продуктов реакции, тем самым улучшается оптимизация процесса;
- МВО позволяет реакционной смеси нагреваться изнутри, следовательно процесс нагревания идёт быстрее;
- благодаря микроволновому эффекту излучения, который образуется только при микроволновом облучении;
- МВО снабжает больше эффективной энергии, чем классическая масляная баня, нагревающаяся за счет прямого молекулярного нагревания;

- метод может легко быть приспособлен к автоматизированному параллельному или последовательному синтезу.

1.7. Микроволновой синтез сополимеров молочной и гликолевой кислот

Был изучен синтез сополимеров молочной и гликолевой кислот в условиях СВЧ-излучения, полимеризацией с раскрытием кольца гликолида (GA) и L-лактида (L-LA). Было обсуждено влияние СВЧ-облучения, времени и расхода исходных веществ на молекулярную массу, а также тепловые свойства сополимеров [49].

Сополимер молочной и гликолевой кислоты (PLGA) входит в класс алифатических полиэфиров, и полностью биodeградирует на H_2O и CO_2 . Это совершенно безвредно и нетоксично для окружающей среды. Кроме того, PLGA обладает отличной биологической совместимостью и биологической резорбируемостью, которые обеспечивают его широкое применение во многих областях в качестве: медицинского шовного материала, костной фиксации материалов, микросферы доставки лекарственных средств. [12, 51-53].

Большинство PLGA получают в результате полимеризации с раскрытием цикла (ROP) гликолида (GA) и L-лактида (L-LA). Однако процесс сополимеризации GA и L-LA требует больших затрат времени [12, 48, 49]. Поэтому, сокращение времени реакции является значимой задачей при синтезе PLGA.

Микроволновая технология является зеленым методом химического синтеза [48].

Некоторые реакции полимеризации значительно улучшаются за счет микроволновой энергии, так что некоторые препараты биodeградируемых полимеров получают с помощью микроволн [48-49].

В работах [12, 51-53] описано получение PLGA путем сополимеризации GA и L-LA с раскрытием цикла (MROP) в условиях микроволнового излучения.

Исследовано время влияния микроволнового облучения на характеристическую вязкость PGLA 50:50 и полученные результаты приведены в таблице 4.

Раскрытие цикла происходит быстрее в течение 10 мин нагрева во всех процессах полимеризации, характеристическая вязкость $[\eta]$ продуктов реакции быстро увеличивалась и достигла максимума ($0,8745 \text{ см}^3/\text{г}$) после того, как реакция продолжалась в течение 5 мин (Опыт 2), и уменьшалась с увеличением времени облучения. При увеличении времени реакции до 9 мин $[\eta]$ сополимера снизилась до $0.7625 \text{ см}^3/\text{г}$. Из таблицы 3 видно, что выход возрастает с увеличением времени микроволнового облучения. При 3 минутном облучении выход составил 83%, и с увеличением времени облучения до 9 мин, выход увеличился до 89%. Большой разницы между двумя результатами нет, так как полимеризация происходит быстро благодаря микроволновому излучению, скорость реакции существенно выросла и высокий выход получается только в течение короткого времени.

Таблица 4 Влияние времени облучения на раскрытие цикла в PGLA 50:50.

Опыт	Время, мин	$[\eta]$ дл/гр	Выход (%)	Цвет после облучения
1	3	0.8617	83.03	Белый
2	5	0.8745	88.14	Светло-жёлтый
3	7	0.8272	88.67	Красного золота
4	9	0.7625	89.32	Светло-коричневый

Из таблицы 4 видно, что при увеличении времени облучения цвет сополимеров изменяется от белого до светло-коричневого.

Благодаря высокой эффективности СВЧ и однородному нагреву, Происходит быстрое раскрытие циклов, что способствует быстрой

полимеризации. Тем не менее, если время облучения было слишком коротким, по-прежнему остаются части мономеров, которые не вступают в реакцию, таким образом, сополимеризация была неполной. Если время облучения составляла более 5 мин, мономеры имели достаточно времени, чтобы вступить во взаимодействие, таким образом, реакция сополимеризации была полной. В то же время, за длительное время микроволнового облучения и тепла от экзотермической реакции, внутренняя температура сополимера была настолько высока, что происходило термическое разрушение. Термическое разложение привело к деструкции сополимера до низкомолекулярный полимера и карбонизации непрореагировавшего мономера, при этом $[\eta]$ сополимеров уменьшается, а цвет сополимеров изменяется от белого до светло-коричневого.

Согласно результатам, время облучения 5 мин воздействия микроволнового излучения оказало наиболее оптимальное влияние на полимеризацию.

В работе [52] были изучены основные свойства сополимеров PGLA, которые были синтезированы раскрытием циклов nGA / nL-LA с использованием катализатора 0,03% (моль / моль) Sn (Oct)₂, и инициатора 0,01% (мол / моль) октадеканол, при 120 ° C в течение 5 мин. Были выбраны пять образцов nGA / nL-LA с соотношениями (90/10, 75/25, 50/50, 25/75 и 10/90) в условиях MBO.

Таблица 5 Результаты гель-проникающей хроматографии и $[\eta]$ сополимера PLGA.

Опыт	nGA/n L-LA	$[\eta]$ (dL /g) ^a	Выход (%)	M _w (г/моль)	M _n (г/моль)	PDI
1	90/10	1.1222	74.12	N ^b	N ^b	N ^b
2	75/25	1.2668	73.31	N ^b	N ^b	N ^b
3	50/50	0.8745	88.14	80533	42677	1.89

4	25/75	1.4042	86.25	167640	77436	2.16
5	10/90	1.6909	69.28	181035	76198	2.38

Неудивительно, различные соотношения подачи полимеров имеют различную растворимость в органических растворителях. Когда содержание nGa было выше или равно 75%, сополимер не растворялся в CHCl_3 .

Для анализа ВЭЖХ CHCl_3 брали в качестве растворителя только для тех образцов PLGA, содержание nGa колебалась в пределах от 10 до 50%. Остальные полимеры растворяли в гексафторизопропанол. Результаты анализа ВЭЖХ и $[\eta]$ приведены в таблице 5. Эти полимеры имели более высокие значения $[\eta]$ по сравнению с соответствующими литературными данными [5, 6], а выходы были выше, чем в других случаях полимеризации в условиях МВО, приведённых в литературе [10]. Из таблицы 4, было установлено, что разные PLGA сополимеры имеют различный выход при тех же условиях реакции.

Известно, GA имеет более высокую реакционную способность, чем L-LA в процессе полимеризации[37]. Следовательно для синтеза PGLA с высоким содержанием nL-LA требует больше времени микроволнового облучения. Все значения PDI были около 2, а в кривой анализа ВЭЖХ были только одиночные пики. Таким образом, с раскрытием цикла GA и L-LA действительно образуются только сополимеры PLGA, а не гомополимеры PGA или PLA.

Спектр ^1H -ЯМР PLGA 75/25 (Run 1) показан на рис. 7. В соответствии с Gilding и Рид [50], химический сдвиг CH составлял около 5,19 миллионных долей, и химический сдвиг CH_2 составлял 4,85 миллионных долей. Молярное соотношение компонентов GA в PLGA показано в таблице 5. Очевидно, что результаты выхода, рассчитанные по ^1H -ЯМР спектр были выше, чем данные nGa по соотношению исходной смеси. Это явление свидетельствует о том, что GA имеет более высокую реакционную активность, чем L-LA в процессе полимеризации.

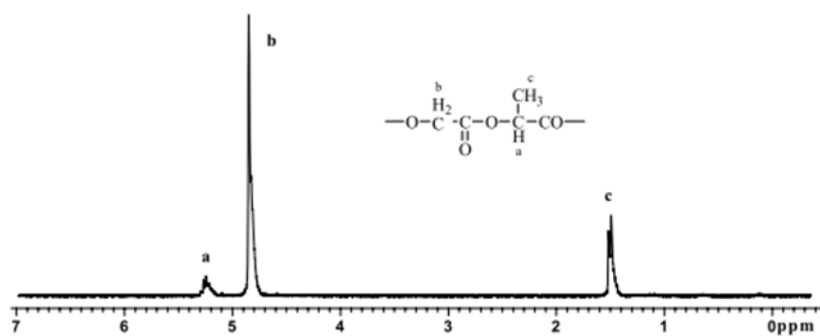


Рисунок 7. ^1H -ЯМР спектр PGLA75/25

Таблица 6 Расчёт содержания гликолида в сополимере PLGA на ^1H -ЯМР-спектроскопии

Опыт	nGA/nL-LA	nGA	nL-LA	Выход(%) ^c
1	90/10	90	10	92.2
2	75/25	75	25	79.2
3	50/50	50	50	52.9
4	25/75	25	75	30.0
5	10/90	10	90	14.8

Глава 2. Экспериментальная часть

2.1. Характеристика объектов исследования

Объектами исследования нами выбраны молочная кислота (80%), гликолевая кислота (57%) и гликолевая кислота (67%).

Для сополимеризации молочной кислоты с гликолевой кислотой были исследованы следующие катализаторы: соль II-валентного олова этилгексановой кислоты, октаноат олова [60], метилбензолсульфокислота (толуолсульфокислота),; сокатализатор:, бензиловый спирт.

Предмет нашего исследования: сополимеры молочной и гликолевой кислот.

Задачи:

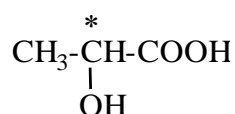
- Исследовать дегидратацию молочной и гликолевой кислот в условиях микроволнового облучения;

- Изучить влияние природы катализаторов на сополимеризацию олигомеров молочной и гликолевой кислот в условиях микроволнового облучения (МВО);

- Исследовать влияние сокатализатора на сополимеризацию олигомеров молочной и гликолевой кислот в условиях МВО;

В исследовательской работе использовались: молочная кислота, гликолевая кислота.

Формула молочной кислоты:



Она очень гигроскопична и продается в виде водного раствора различной концентрации.

Для работы применили 80% водный раствор МК. ИК-спектр МК (рисунок 8)

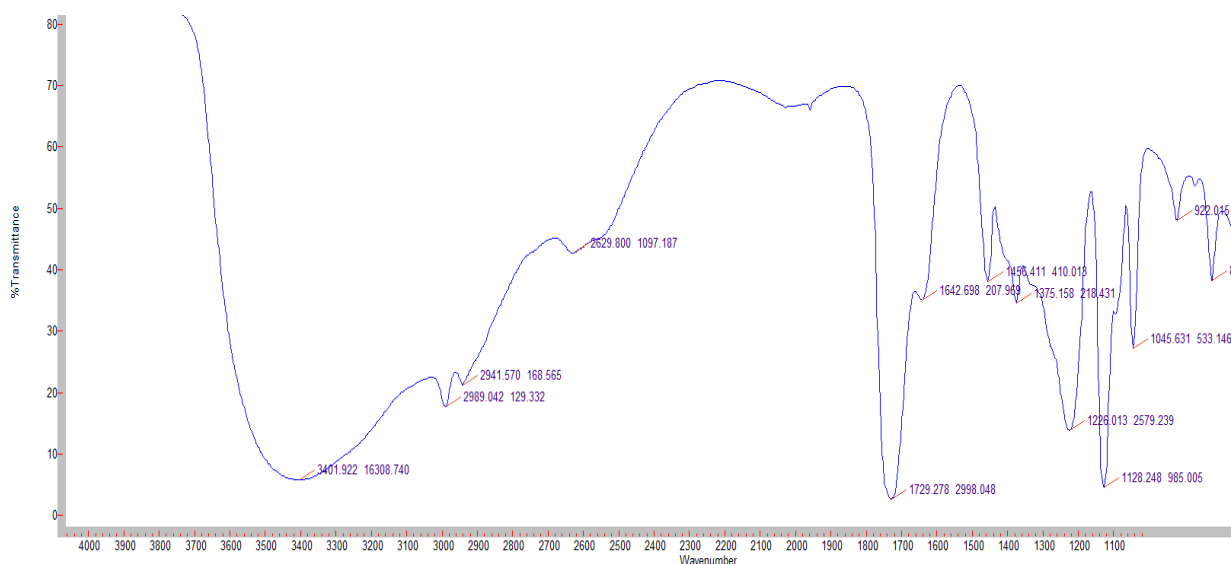


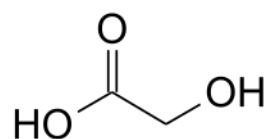
Рисунок 8 - ИК-спектр 80% молочной кислоты в воде.

В ИК-спектре имеется широкая интенсивная полоса с максимумом поглощения 3400 см^{-1} , которая относится к ассоциированным молекулам воды. Валентные колебания $\text{C}=\text{O}$ имеет полосу поглощения 1729 см^{-1} .

1642 см^{-1} деформационные колебания гидроксильных групп [61].

У $[\alpha]$ молочной кислоты удельный угол вращения, в водном растворе при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, составил $-3,2$ град.

Гликолевая кислота (гидроксиуксусная кислота, гидроксиэтановая кислота) имеет структурную формулу:



Для синтеза сополимера (PLGA) использовали гликолевую кислоту разной чистоты. На приведённом ниже ИК-спектре (рисунок 9) гликолевой кислоты 57%, мы наблюдаем полосы поглощения:

1718 см^{-1} - валентные колебания $\text{C}=\text{O}$ групп.

1635 см^{-1} деформационные колебания $\text{O}-\text{H}$ групп воды.

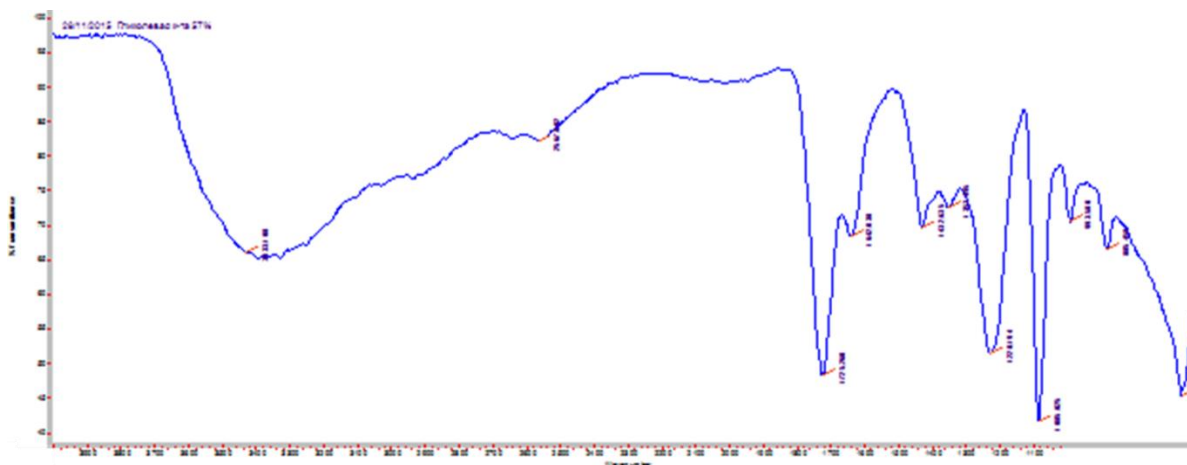
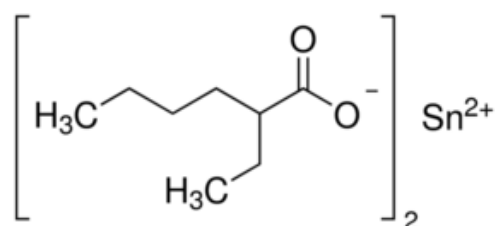


Рисунок 9 ИК-спектр гликолевой кислоты 57%.

Помимо гликолевой кислоты 57%-ного раствора в воде, использовалось гидроксиуксусная кислота 67% концентрации. ИК-спектр гидроксиэтановой кислоты имеет практически идентичный вид с 57%-ной гликолевой кислотой, и вследствие вставлять в работу не имеет смысла.

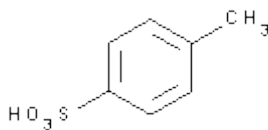
В качестве катализаторов нами были использованы октаноат олова, пара - толуолсульфокислота. Вместе с катализатором октаноатом олова был применён сокатализатор – бензиловый спирт.

Октаноат олова - соль II-валентного олова этилгексановой кислоты, растворим в большинстве органических растворителей, нерастворим в воде и спиртах [60].



Октаноат олова (2-Этилгексаноат олова(II)) светло-жёлтого цвета. В промышленности используется как вулканизирующий агент, например для хлоропреновых каучуков, а также используется в качестве стабилизатора полимеров, трансформаторных смазок и масел.

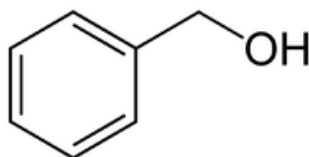
П-толуолсульфокислота (Толуол-4-сульфокислота 1) - бесцветный, очень гигроскопичный и расплывающийся на воздухе вещество; растворима в воде, спирте, ацетоне, не раствора в диэтиловом эфире.



В промышленности п-толуолсульфокислоту синтезируют реакции сульфинированием толуола концентрированной серной кислотой при температуре 170°C; получают натриевые соли. Побочные продукты-о- и м-толуолсульфокислоты. Понижение температуры реакции приводит к образованию смеси всех трех изомеров.

п-Толуолсульфокислота - промежуточный продукт в производстве п-крезола, азокрасителей, лаков и стойких замазок, кислотный катализатор в органическом синтезе; толуол-2,4-дисульфокислота - промежуточный продукт в производстве красителей [61].

Бензиловый спирт (фенилкарбинол) — простейший ароматический спирт со структурной формулой:



Жидкость без цвета; $t_{\text{кип}}$ 205,8 °C; ρ 1045,5 кг/м³ при 20 °C. Бензиловый спирт растворим в растворителях органического происхождения и в жидких SO₂ и NH₃, растворимость в воде 4 г бензинового спирта на 100 г воды.

Бензиловый спирт применяется в парфюмерии и растворитель лаков. Используют для обезвреживания масляных растворов применяющихся для внутримышечного введения. Является пищевой добавки E1519 [62].

2.2. Методики эксперимента

2.2.1. Микроволновой метод синтеза сополимеров молочной и гликолевой кислот

Эксперимент сополимеризации молочной и гликолевой кислот проводили в микроволновом реакторе по общей схеме:

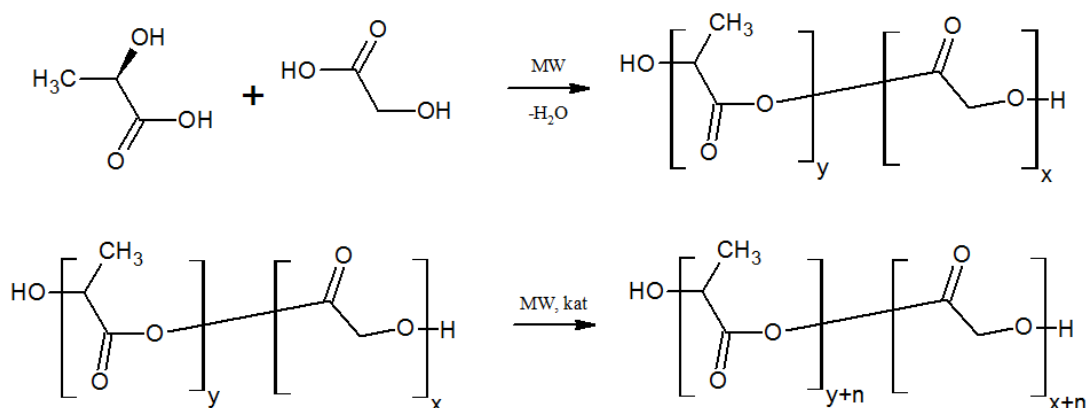


Рисунок 10– Схема синтеза сополимеров молочной и гликолевой кислот

Исходные молочная и гликолевая кислоты содержат в своем составе некоторое количество воды. В работе использовали 80% -ную L (+) - молочную кислоту, содержащую 20% массовых воды. Гликолевую кислоту использовали двух видов: 57% водный раствор ГК фирмы «Вектон» и 67% -ную ГК в воде фирмы «ACROS».

Синтез проводили на экспериментальной установке, представленной на рисунке 11.

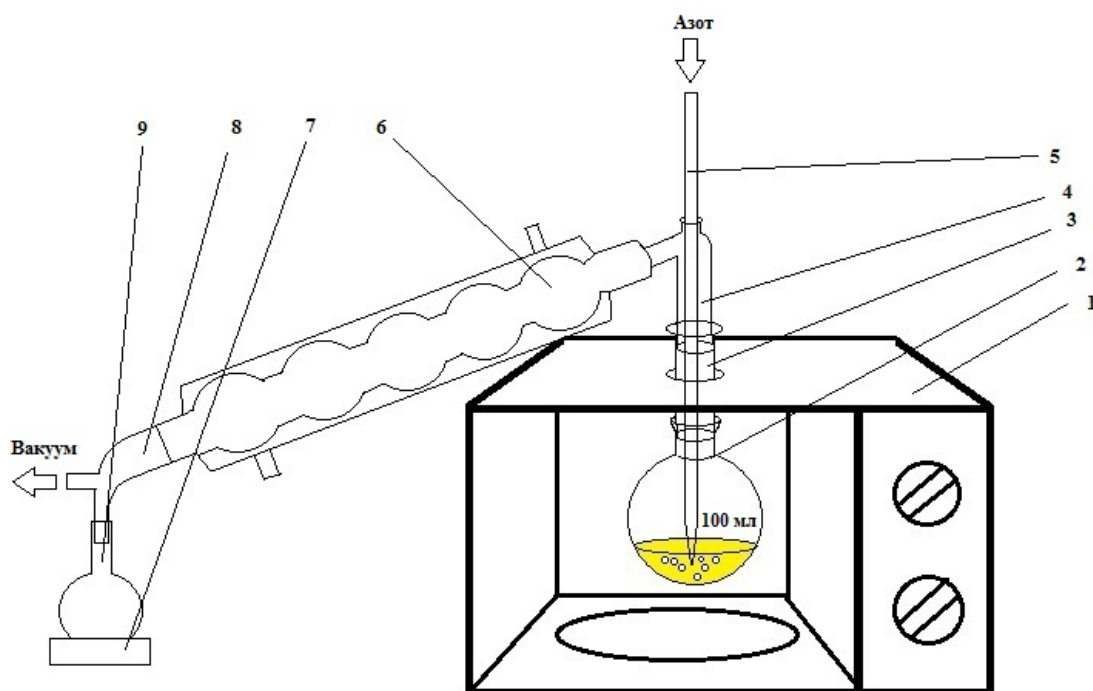


Рисунок 11 Лабораторная установка

Схема установки МВО для проведения реакций органического синтеза: 1 – СВЧ-печь; 2 – круглодонная колба для проведения реакции ($V_{\text{колбы}} = 100 \text{ мл}$); 3, 4 – переходники; 5 – капилляр для подачи азота; 6 – обратный холодильник; 7 – подставка под колбу-приёмник; 8 – алонж; 9 – колба-приёмник.

Брали разные соотношения молочной и гликолевой кислот (9:1, 7:3, 5:5 мл). Удаление воды производили в термостойкой колбе в микроволновом реакторе под вакуумом вакуумного насоса и при барботировании азотом.

Микроволны с частотой 2450 МГц, используемые в нашей работе, вступают в резонанс непосредственно с ОН группами. В результате повышается селективность реакции протекающих с участием молекул воды и ОН-групп.

На первой стадии проводили дегидратацию смеси молочной и гликолевой кислот.

Для определения оптимальных условий дегидратации изучали кинетику дегидратации смеси МК и ГК (2,35:1, моль %) при различных мощностях в условиях МВО. Удаление воды и молекул кислот определяли путём взвешивания колбы. Дегидратация проводится для удаления воды, которая мешает образованию высокомолекулярных полимеров.

После выбора оптимальных мощностей МВО нами была изучена кинетика полимеризации сополимеров СМГК при 130 и 280 Вт.

На втором этапе проводили полимеризацию(поликонденсацию) полученных на первом этапе олигомеров в условиях микроволнового облучения в присутствии катализаторов октаноата олова и п-толуолсульфокислоты . Использовали 10%-ный раствор октаноата олова в растворе толуола

Дегидратация.

Условия дегидратации смеси МК и ГК указаны в таблице 7.

Таблица 7 Условия дегидратации

№ опыта	Мощность, Вт	Время, мин
1	80	5
2	80	10
3	80	15
4	130	5
5	130	10
6	130	15
7	280	5
8	280	10
9	280	15

Пустую круглодонную колбу объёмом 100 мл взвешивали на аналитических весах, затем приливали молочную и гликолевую кислоту в соотношениях (9:1, 7:3, 5:5 мл). Снова взвешивали. Устанавливали в

микроволновой реактор, колбу крепили на переходники (рисунок 11). В переходники вставляли капилляр для подачи азота. Переходник крепили на обратный холодильник. К обратному холодильнику присоединяли алонж, а от него соответственно колбоприёмник и затем систему герметизировали шлангом отходящего от вакуумного насоса.

На регуляторе микроволнового реактора устанавливали необходимую для исследований мощность и время. Затем подавали азот, включали последовательно вакуум и микроволновой реактор. По истечении времени вынимали колбу и взвешивали на весах. С помощью гравиметрии рассчитывали процент удалённой воды.

Синтезированные образцы исследовали методами ^1H ЯМР и ИК-спектроскопии.

Кинетика поликонденсации смеси МК и ГК в условиях микроволнового облучения.

Алгоритм выполнения такой же, как и при дегидратации, за исключением того, что когда колбу с образцом вынимали из микроволнового реактора, продукты реакции не взвешивали на весах, а помещали в специальные формочки, где сополимеры затвердевали после охлаждения.

Исследовали зависимость характеристической вязкости синтезированных образцов от времени протекания процесса и мощности МВО. Характеристическую вязкость определяли при помощи вискозиметра (см. ниже).

Сополимеризация молочной и гликолевой кислот в условиях микроволнового облучения в присутствии катализатора.

Для сополимеризации МК и ГК в условиях МВО в начале проводили синтез низкомолекулярных олигомеров при 80 Вт в течении 10 минут, 10 мин. при 130 Вт и 5 мин. При 280 Вт. Нагрев проводили постепенно для того, чтобы вода и кислоты до конца не выплёскивались из реакционного пространства.

Затем вынимали колбу из микроволнового реактора и взвешивали на весах. Затем определяли количество катализатора (октаноат олова, п-толуолсульфокислота) и сокатализатора (бензиловый спирт), которые требовалось добавить в реакционное пространство. После колбу снова помещали в реактор, выставляли необходимую мощность и время. С концом реакции образцы так же, как и при поликонденсации, помещали в формочки и давали остыть. Затем синтезированные образцы исследовали методами НПВО ИК -, ^1H ЯМР-спектроскопии. Характеристическую вязкость определяли методом вискозиметрического анализа.

2.2.2 Метод ^1H ЯМР-спектроскопии

Метод ^1H -ЯМР использовали для определения химического состава сополимеров и степени конверсии. Спектры получали на спектрометре фирмы «Bruker» (Германия) модель WP_250 SY при комнатной температуре и рабочей частоте 250,13 МГц, внутренний стандарт – Me 4 Si. Для исследования образцы мономеров и полимеров растворяли в дейтерированном хлороформе. Мономеры и аморфные образцы полимера растворяли без нагревания, тогда как растворы частично кристаллического сополимера нагревали в водяной бане при 40 °C [65].

Типичный протонный ЯМР-спектр поли(L-лактида) приведен на рисунке 12.

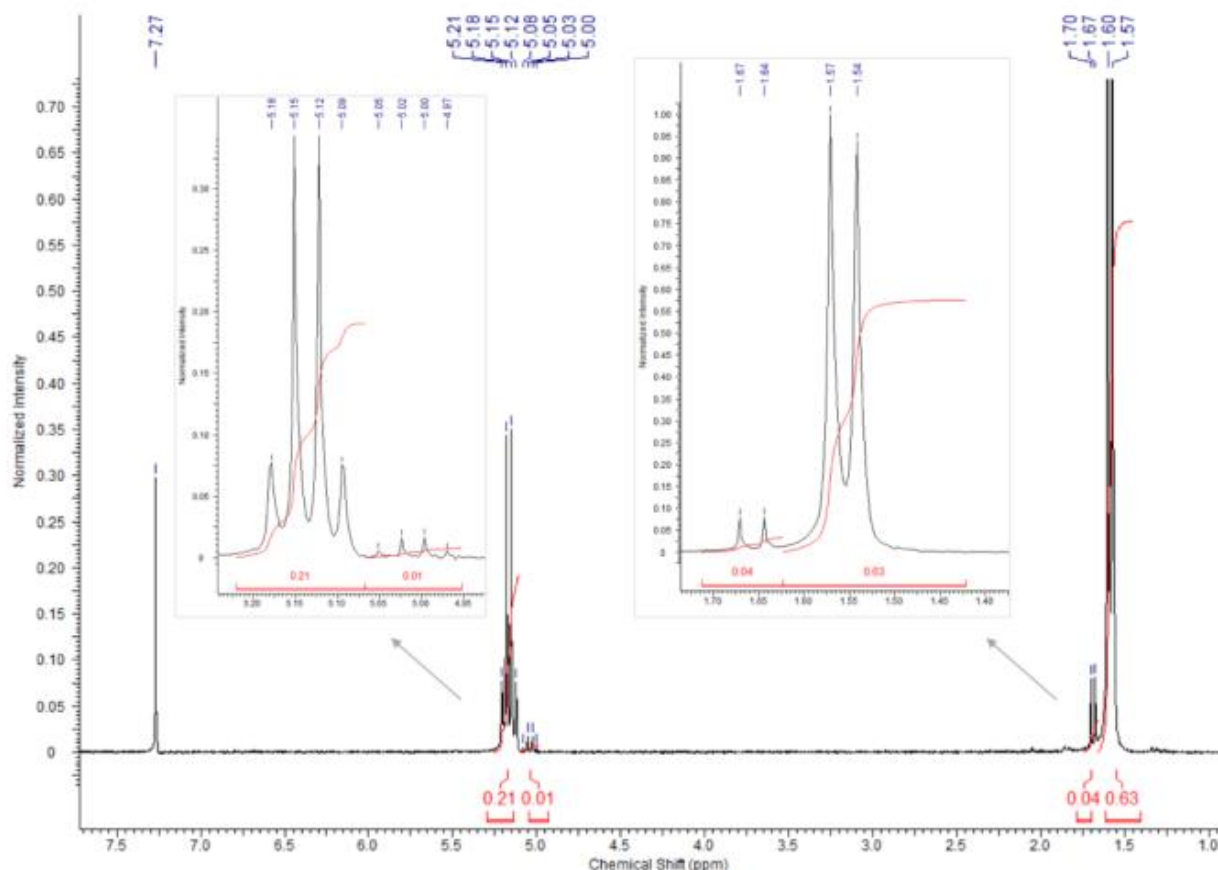


Рисунок 12.– Протонный ЯМР-спектр поли(L-лактида), содержащего непрореагировавший лактид

В таблице 8 приведены положения и вид основных сигналов, характерных для протонных ЯМР-спектров полимеров лактида, D,L-лактида и его сополимеров с гликолидом.

Таблица 8– Положения и вид основных сигналов на протонных ЯМР-спектрах полимеров на основе лактида и гликолида

Соединение/группа	Положение сигналов, м.д.	Вид сигнала
Поли(L-лактид)		
- CH	5,09 – 5,18	квартет
- CH ₃	1,54 – 1,57	дублет
L-лактид		

- CH	4,97 – 5,05	квартет
- CH ₃	1,64 – 1,67	дублет
Поли(D,L-лактид)		
- CH	5,09 – 5,21	мультиплет
- CH ₃	1,52 – 1,56	мультиплет
D,L-лактид		
- CH	4,99 – 5,04	квартет
- CH ₃	1,62 – 1,64	дублет
Полигликолид		
- CH ₂	4,57 – 4,88	мультиплет
Гликолид		
- CH ₂	4,92	синглет

2.2.3 Метод ИК-спектроскопии

В основе получения ИК спектров лежит поглощение света определённой длины волны когда проходит через вещество. Имеется несколько способов регистрации ИК-спектров образцов веществ: твердые вещества, в растворе, пасты тонкие пленки. Определённый способ имеет собственную методику снятия ИК спектра [66].

В основном ИК спектры органических веществ снимают в диапазоне 400-4000 см⁻¹. Лабораторных ИК спектрометры обычно снимают в диапазоне от 100-7500 см⁻¹; именно в этом диапазоне органические молекулы поглощают инфракрасное излучение.

Изменение колебательного состояния атома сопровождается поглощением молекулами энергии в инфракрасном диапазоне. Полосы поглощения в ИК-спектрах обусловлены валентными и деформационными колебаниями функциональных в молекуле. Для анализа ИК-спектров чаще всего применяют характеристические полосы [66].

В нашей работе для идентификации образцов использовали. ИК-спектры снимали при помощи прибора «Agilent Resolutions Pro» (рисунок

13). Анализ проводился на приставке НПВО и высаживали плёнки полимера из хлороформа на кристалле NaCl.



Рисунок 13. – ИК-спектрометр «Agilent Resolutions Pro».

В спектроскопии внутреннего отражения применяют материалы с высокими показателями преломления [67].

В спектроскопии НПВО используется явление полного внутреннего отражения. ИК-излучение проходит сквозь кристалл, где подвергается полному внутреннему отражению. При этом излучение выходит на некоторое расстояние за пределы поверхности кристалла. Излучение, вышедшее за пределы кристалла при полном внутреннем отражении, попадает в материал образца, прижатого к кристаллу. Там часть излучения поглощается образцом, что позволяет записать спектр поглощения образца.

Для получения удовлетворительного спектра НПВО необходимо подобрать материал кристалла таким, чтобы было обеспечено оптимальное соотношение показателей преломления кристалла и образца, подобрать угол падения и обеспечить хороший контакт на границе раздела между кристаллом и образцом. Последнее наиболее важно, так как без хорошего контакта нельзя получить удовлетворительный спектр НПВО.

Так как наши продукты синтеза по консистенции имеют вязкую структуру, измерения приходится прибегать к помощи приставки НПВО, для

удобства, НПВО позволяет сгенерировать контакт между веществом и кристаллом. Образцы снимались в диапазоне частот от 400 до 4000 см⁻¹.

В ИК-спектрах проявляются кривые, отображающие зависимость поглощения (%) от частоты (см⁻¹).

2.2.4 Вискозиметрический метод определения молекулярной массы сополимеров

Вискозиметрический метод — один из самых простых и доступных методов нахождения молекулярной массы. Данный метод считается косвенным и требует нахождения постоянных значений в уравнении, который выражает зависимость вязкости от молекулярных масс.

Для определения вязкости раствора сополимера производят отсчёт времени истечения, при комнатной температуре равных по объему растворов и растворителя через капилляр. Концентрацию раствора (С), как правило, выказывают в граммах на 100 мл. Для измерения вязкости берут растворы меньшей концентрацией 1 г/100 мл

Относительная вязкость $\eta_{\text{отн}}$ – время истечения раствора к времени истечения растворителя:

$$\eta_{\text{отн}} = \frac{t}{t_0},$$

где t – время истечения раствора, сек

t_0 – время истечения растворителя, сек

Удельная вязкостью $\eta_{\text{уд}}$ – называется отношение разности времени истечения раствора и растворителя к времени истечения растворителя или разность относительной вязкости и единицы:

$$\eta_{\text{уд}} = \frac{t - t_0}{t_0} = \eta_{\text{отн}} - 1$$

Приведенная вязкость $\eta_{\text{пр}}$ – называется отношение удельной вязкости раствора полимера к его концентрации С:

$$\eta_{\text{пр}} = \frac{\eta_{\text{уд}}}{C}$$

Характеристическая вязкость $[\eta]$ – это максимальное значение отношения $\frac{\eta_{уд}}{C}$ (или $\frac{\ln \eta_{отн}}{C}$) при концентрации раствора, которая стремится к нулю. Характеристическую вязкость $[\eta]$ высчитывают при помощи графической экстраполяцией значений $\frac{\eta_{уд}}{C}$ (или $\frac{\ln \eta_{отн}}{C}$), получившихся из нескольких концентраций, к нулевой концентрации [68].

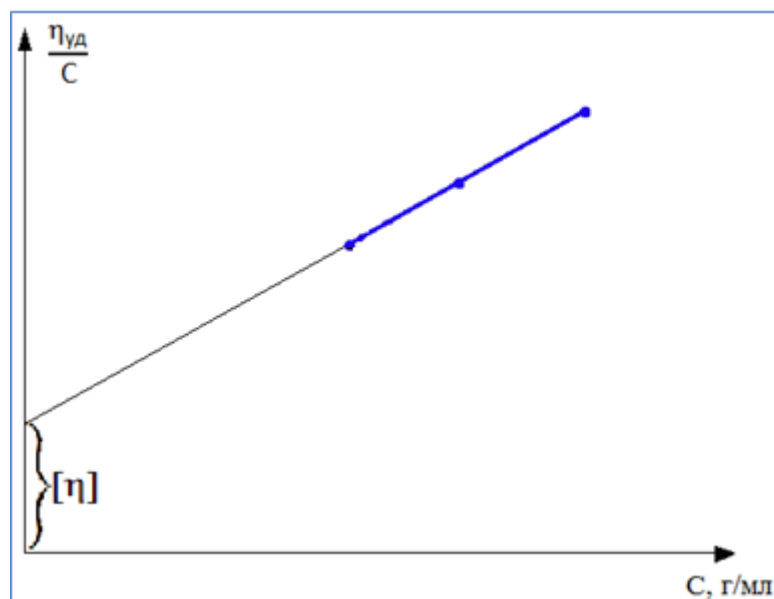


Рисунок 14. – Нахождение характеристической вязкости $[\eta]$.

Нелинейное уравнение Марка - Хувинка, используется для вычисления молекулярной массы, выражающее зависимость характеристической вязкости от молекулярной массы:

$$[\eta] = KM^{\alpha}$$

где K — константа Хаггинса; α — константа для данной системы полимер-растворитель. В зависимости от природы растворителя величина α , колеблется в пределах 0,5-0,8.

Относительные вязкости находят с помощью капиллярных вискозиметров, для измерения времени истечения растворов сополимеров и растворителей, необходима постоянная температура внешней среды, при

этом их концентрация должна быть такой, чтобы значения $\eta_{\text{отн}}$ изменялись в границах 1,1-1,5.

Определение вязкости

Измерения проводились на вискозиметре Уббелоде.

Перед работой вискозиметр тщательно промывают хромовой смесью. Чистка занимает несколько часов, затем его несколько раз промывают ацетоном и дистиллированной водой, затем в термостате сушат. Между измерениями вискозиметр промывают трихлорметаном, затем ацетоном и опять сушат в термостате.

На аналитических весах взвешивают навеску сополимера, потом тщательно сополимер растворяют в хлороформе, периодически взбалтывая, чтобы не образовывались комки.

После на штативе вискозиметр устанавливают ровно вертикально. На боковую трубку и трубку с капилляром насаживают резиновые шланги. Далее шланг надетый на боковой трубке зажимают, а через шланг надетый на капилляре с помощью груши раствор засасывали до отметки.

Далее отмеряют время прохождения раствора от измерительной метки до другой метки. Среднее время прохождения раствора высчитывают среднее арифметическое из пяти измерений, разница во времени истечения между измерениями не должна быть выше 0,4 с. Если время прохождения отличаются выше чем на 0,4 с, то готовятся новые растворы для новых измерений. Так же определяют и растворитель. После измерений каждой концентрации необходимо промывать вискозиметр хлороформом и ацетоном. Далее необходимо высушить прежде, чем браться за новые измерения.

Прежде, чем приступать к измерениям времени прохождения растворов сополимеров, нужно отмерить время прохождения самого растворителя. Разница между двумя измерениями не должна превышать 0,2 сек.

После проведённых расчётов приступали к построению графика для поиска характеристической вязкости. Её находят путём графической экстраполяцией прямых к нулевой концентрации

2.2.5 Методика определения температуры плавления

Температура плавления подразумевают под собой интервал между началом плавления – и изменением агрегатного состояния вещества, то есть образования капли жидкости. Концом плавления это когда вещество полностью переходит в жидкое состояние.

В фармакопейных статьях указаны интервалы температур плавления. Температура плавления измеренного вещества обязана находиться пределах 2°C , если нет примечаний в фармакопейной статье [69].

Если появляются нечеткие начало или конец плавления некоторых веществ можно определить или конец плавления или начало плавления, минуя интервал температур плавления. В этом случае, приведенный в фармакопейных статьях интервал температуры плавления, указывает, что начало плавления (или конец плавления) должны укладываться в эти пределы.

Вещества неустойчивые при нагревании, измеряют температуру разложения. Эта температура, при ней происходит изменение физической структуры вещества.

Зависимость физических свойств вынуждает прибегать к открытому капиллярному методу определения температуры плавления (метод каплепадения).

Прибором которым пользовались для определения температуры плавления показан на рисунке 15.



Рисунок 15. – Прибор MP90 METTLER TOLEDO

Для определения температуры плавления использовались твёрдые образцы сополимеров PLGA. Их измельчали в ступке до порошкообразного состояния, затем порошок забивали в тонкий капилляр. Капилляр устанавливали в прибор, затем анализировали температуру плавления образца.

2.2.6 Определение гидролитической устойчивости сополимеров СМГК

Гидролитическая устойчивость (устойчивость к влаге) сополимеров PLGA является важным показателем для медицинского применения. Данная характеристика показывает стабильность в водной среде с pH 5.5, что почти совпадает с pH организмом человека, так как сополимеры используются в качестве имплантов, шовных нитей. С помощью этого показателя можно оценить время разложения импланта в организме.

Эксперимент проводили с одним образцом поликонденсации полученный при 280 Вт, 60 мин.

Брали навеску образца 0,5 г, помещали в бюкс с дистиллированной водой 20 мл, предварительно измерив рН воды. Закрывали пробкой и в течении 4 недель, через каждый три дня образец вынимали из воды, высушивали и взвешивали. Измеряли изменение рН показателя дистиллированной воды. Затем снова в бюкс приливали воду объёмом 20 мл и помещали образец в бюкс. Затем считали степень деструкции.

Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

В период капиталистического господства мироустройства масштабность научного открытия является ни единственным ценным критерием, по которому оценивают научную работу, но и по его высокотехнологическим ресурсоэффективным параметрам. Потребность оценивания коммерческого потенциала разработки возникает при условии поиска источников финансирования и коммерциализация.

Коммерческой привлекательностью научного исследования называется то, насколько стремительно создатель справится с такими вопросами – какова будет его стоимость, какое время необходимо для выхода на рынок, чтобы потребитель был удовлетворён, насколько продукт будет востребован на рынке, сколько составит бюджет научной работы, и т.д.

Целью части «Финансового менеджмента, ресурсоэффективности и ресурсосбережения» является, определение потенциала успеха научно-исследовательского проекта, сопровождения определённых проектных решений и разработка механизмов управления на этапе выхода на рынок.

4.1 Потенциальные потребители результатов исследования

При помощи анализа потребителей результатов научного исследования позволит сегментировать необходимые для работы частей с подробным изучением целевого рынка.

Целевой рынок для внедрения различных медицинских изделий (тканевая инженерия, шовный материал, в качестве имплантатов) и лекарственных препаратов на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот является такая обширная сфера, как здравоохранение.

Таким образом, можно выделить небольшой круг потребителей получаемого продукта. Во-первых, это всевозможные муниципальные и частные медицинские организации, а во-вторых изготовление готовых ЛС, которые будут играть роль посредников в сбыте продуктов. Соплимеры молочной и гликолевой кислот могут приходиться сырьём для обширного

круга медицинских изделий, потребителями могут быть, как и различные профили клиник, аптеки и больницы, так и фармацевтическая промышленность, создающая продукцию с использованием сополимеров молочной и гликолевой кислот.

В-третьих, можно выделить ещё иную группу потребителей сополимеров молочной и гликолевой кислот – пациенты, которые проходят курсы лечения различными препаратами, сделанных на основе нашего продукта. Сополимеры молочной и гликолевой кислот применяются для изготовления капсулов для лекарственных средств, протезов, шовных нитей. Отчего круг потребителей может увеличиваться.

Следовательно, определены потенциальные потребители данного продукта. В ходе анализа были выделены наиболее крупные сегменты рынка: организации коммерческого или некоммерческого происхождения, изготавливающие и сбывающие данные продукты, а также физические лица, с курсом лечения, с использованием изделий на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот.

4.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Из-за непрерывного изменения ситуации на рынке необходимо периодически проводить детальный анализ конкурирующих разработок это помогает, что называется «оставаться на плаву».

Оценочна карта таблица 16, позволяет провести данный анализ. Там приведены отметки экспертной оценки: сополимера, полученного без катализаторов с использованием катализатора октаноата олова (Б1), сополимера с использованием в качестве катализатора паратолуолсульфокислоты (Б2), а так же продукта-конкурента – полимера, синтезированного с использованием бензилового спирта (Б3). К1, К2, К3 – конкурентоспособность соответствующих изделий.

Таблица 16 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений (разработок)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность			
		Б1	Б2	Б3	К1	К2	К3	
Критерии оценки эффективности								
1. Биосовместимость изделий с организмом человека	0,3	4	4	1	0,9	0,9	0,3	
2. Время синтеза	0,2	4	4	3	4	1	1,2	
3. Чистота	0,3	3	4	4	0,2	2,2	2,6	
4. Уровень завершенности научного исследования	0,1	4	2	3	1,1	1,1	0,5	
5. Уровень проникновения на рынок	0,1	2	3	4	0,1	0,1	0,5	
Итого	1	17	17	15	6,3	5,3	5,1	

Позиция разработок и конкурента высчитывается по каждой степени путем экспертного вмешательства по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1.

Формула анализа технических и конкурентных решений:

$$K = \sum B_i \cdot B_i, \quad (1)$$

Где К – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Уровень проникновения продуктов-3 балла, у противоположного производителя – максимум, также и в показателе завершенности научного исследования.

Таким образом, мы имеем целочисленный балл конкурентоспособности по показателям продуктов-разработок, оценки которых составляют 6,3 и у конкурента – 5,1, что является преимуществом наших разработок.

4.3 FAST-анализ

FAST-анализ выдается как тоже самое, что и функционально-стоимостный анализ.

В FAST-анализе расчёт проводится в шесть стадий:

- выбор объекта FAST-анализа;
- описание главной, основных и вспомогательных функций, выполняемых объектом;
- определение важности осуществляемых функций объектом;
- анализ цены функций выполняемых объектом исследования;
- построение функционально-стоимостной диаграммы объекта и ее анализ;
- оптимизация функций выполняемых объектом.

Рассудим работу каждого этапа подробно.

Стадия 1. Выбор объекта FAST-анализа.

В рамках магистерской диссертации объектом FAST-анализа является объект исследования в нашем случае – молочная и гликолевая кислоты.

Стадия 2. Описание главной, основных и вспомогательных функций, выполняемых объектом.

Всю информацию, полученную при выполнении данной стадии, нужно представить в виде таблице (таблица 17).

Таблица 17 – Классификация функций, выполняемых объектом исследования

Наименование детали (узла,	Количество	Выполняемая функция	Ранг функции
----------------------------	------------	---------------------	--------------

процесса)	деталей на узел		Главная	Основная	Вспомога тельная
Микроволновая печь	1	Создаёт условие для проведения синтеза	✓		
Молочная кислота	1	Сырье для синтеза	✓		
Гликолевая кислота	1	Сырье для синтеза	✓		
Октаноат олова	1	Повышает скорость эксперимента	✓		
П- толуолсульфоки слота	1	Повышает скорость эксперимента	✓		
Бензиловый спирт	1	Способствует раскрытию цикла		✓	
Вакуумный насос	1	Служит для перекристаллизации сырья			✓
Баллон с азотом	1	Служит для барботажа		✓	
Вакууметр	1	Служит для поддержания давления в системе	✓		
Хлороформ	1	Служит для отчистки сырья			✓

Из таблицы приводятся все частности, узлы, процессы, использованные в исследовательской работе с описанием функций и их рангов.

В дальнейшем эта классификация будет применяться при оптимизации объектов исследования. Это необходимо для улучшения эффективности процесса и добиваемся этого путем снижения стоимости объекта и сохранения качества требуемого от него потребителем. Первоочерёдной задачей является, обратить внимание на функции вспомогательные, экономия на которых не особо скажется на функционале исходного вещества научной работы.

Стадия 3. Определение значимости выполняемых функций объектом.

Чтобы оценить значимости функций можно использовать метод Блумберга В.А. и Глущенко В.Ф, так называемый метод расстановки приоритетов.

В фундамент этого метода положено расчетно-экспертное определение значимости каждой функции.

На первой стадии необходимо построить матрицу смежности функции (таблица 18).

Таблица 18 – Матрица смежности

	Функция 1	Функция 2	Функция 3	Функция 4	Функция 5
Функция 1	=	<	<	<	<
Функция 2	>	=	>	>	>
Функция 3	>	<	=	<	<
Функция 4	>	<	>	=	<
Функция 5	>	<	>	>	=

4.4 SWOT-анализ

SWOT – это комплексный анализ научно-исследовательской работы. SWOT-анализ используют для изучения внешней и внутренней среды проекта.

Данный анализ проводится в несколько стадий.

Первая стадия состоит в описании слабых и сильных сторон проекта, в обнаружении вероятностей и угроз для осуществления проекта, которые выразились или могут возникнуть в его внешней среде. Опишем каждый из этих понятий.

Необходимо результаты первой стадии SWOT-анализа представлять в виде таблицы (табл. 4).

Таблица 19 – Матрица SWOT

	Сильные стороны научно-исследовательского проекта:	Слабые стороны научно-исследовательского проекта:
	С1 Технология безвредна для экологии	Сл1. Отсутствие нужных технологий для проведения
	С2. Стоимость технологии ниже по сравнению с конкурентами	испытания опытного образца
		Сл2. Отсутствие

	С3. Персонал квалифицирован	необходимого финансирования работы Сл3. Недостаток литературных источников по данной работе
Возможности: В1. Применение инновационной инфраструктуры Томского Политехнического Университета В2. Появление спроса на продукт	С1. Разработка новых катализаторов С2. Появление спроса за счет быстрой(10-1000 раз) скорости получения продукта.	Сл1. Неимение наличия отдельных необходимых оборудований для проведения синтезов Сл2. Не до конца изучен метод микроволнового синтеза
Угрозы: У1. Неимение спроса на новые технологии производства У2. Включения основных государственных требований к сертификации продукции У3. Ограничение технологии на экспорт У4. Несвоевременное финансовое снабжение проекта со стороны государства	С1. Получение сополимеров методом микроволнового облучения ускорит синтез, тем самым увеличит спрос на внутреннем рынке С2. Понижение зависимости от внешних рынков С3. Прибыль на внутреннем рынке	Сл1. Отсутствие рекламы на этот продукт Сл2. Сертификация продукции Сл3. Маленькая прибыль С4. Увеличение себестоимости

4.5. Оценка готовности проекта к коммерциализации

Таблица 20 – Оценка степени готовности проекта к коммерциализации

№	Наименование	Степень	Уровень
---	--------------	---------	---------

п/п		проработанности научного проекта	имеющихся знаний у разработчика
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	4	4
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	5	5
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	4
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	4	3
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	3	3
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	1	2
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	3	4
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	2	2
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	3	3
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	3	3
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	1	1
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	3	2
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	4	3
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	3	1
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	4	3
	ИТОГО БАЛЛОВ	47	43

При анализе таблицы 20, по каждому критерию ставится балл по пятибалльной шкале. При этом система измерения по каждому пункту (степень проработанности научной работы, уровень знаний у создателя) отличается. Степени проработанности научного проекта ранжируются следующим образом 1 балл означает не проработанность проекта, 2 балла – слабую проработанность, 3 балла – выполнено, но в качестве не уверен, 4 балла – выполнено качественно, 5 баллов – имеется положительное

закключение независимого эксперта. Для отметки величины имеющихся знаний у разработчика система баллов расшифровывается следующим образом: 1 означает не знаком или мало знаю, 2 – в объем теоретических знаний, 3 – знаю теорию и практические примеры применения, 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю, 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Формула по которой определяется уровень знаний разработчика выглядит следующим образом:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i \quad (2)$$

где $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;

B_i – балл по i -му показателю.

Вывод:

Перспектива реализации разработки выше среднего, необходимо исправить слабые стороны научной работы и повысить показатель выхода на рынок разработки

4.6 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

Инжиниринг был выбран в качестве метода коммерциализации. Этот метод как автономный вид коммерческих операций предполагает собой, основываясь на договоре инжиниринга одной стороной, называемой консультантом, второй стороне, называемой заказчиком, комплекса или отдельных видов инженерных и технических услуг, связанных с проектированием, сооружением и вводом объекта в эксплуатацию.

4.7 Инициация проекта

Группа процессов инициации заключается из различных процессов, которые осуществляются для нахождения нового проекта или новой фазы существующего.

Устав проекта представляет собой документ бизнес - потребности.

Устав научного проекта магистерской работы имеет следующую структуру:

1. Цели и результат проекта.

Заинтересованные стороны проекта представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидание заинтересованных сторон проекта
Министерство науки и образования РФ	Выполнения контрактных обязательств

В таблице 22 содержится информация об иерархии целей проекта и критериях достижения целей.

Таблица 22 – Цели и результат проекта

Цели проекта	Синтезировать сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислот в условиях МВО для медицинского назначения
Ожидаемые результаты проекта:	Получение сополимеров молочной и гликолевой кислот для применения в медицинских целях
Критерии приемки результата проекта:	Получение образцов сополимеров молочной и гликолевой кислот удовлетворяющих техническому заданию
Требования к результату проекта:	Получение сополимеров молочной и гликолевой кислот; Высокий выход продукта; Чистота продукта; Снижение трудности синтеза

4.8 Организационная структура проекта

На данной стадии работы нужно описать: состав проекта (рабочая группа), роль участников группы и описание их функций, а также их вклад в работу. Эти данные представить в виде таблицы (таблица 23).

Таблица 23 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудовые затраты, час.
1	Губа Г.Я, к.х.н, доцент кафедры ФАХ НИ ТПУ	Руководитель проекта	Реализация проекта, координация действий участников проекта	91
2	Газалиев Таир Жанатович, магистрант кафедры ФАХ НИ ТПУ	Исполнитель по проекту	Выполнение основной и экспериментальной части по проекту	91
3	Министерство науки и образования РФ	Заказчик проекта	Формирует цели проекта	-
ИТОГО:				182

В ходе работы научно-исследовательского проекта, задействованы и другие специалисты, кроме магистранта:

- Руководитель проекта
- Заказчик проекта
- Исполнитель по проекту.

Ограничения и допущения проекта.

Ограничение и допущения проекта представлены в форме таблицы 24.

Таблица 24 – Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/допущения
Бюджет проекта	
Источник финансирования	Министерство науки и образования РФ
Сроки проекта	
Дата утверждения плана управления проектом	01.10.2015
Дата завершения проекта	01.06.2016

4.9 Планирование управления научно-техническим проектом

4.9.1 Организационная структура проекта

Существует несколько вариантов организационных структур: функциональная, проектная и матричная.

Для нашей работы подходящей организационной структурой является проектная (рисунок 36).



Рисунок 36 – Организационная структура проекта

4.9.2. Контрольные события проекта

В этом разделе представляются контрольные события проекта (таблица 25)

Таблица 25 – Контрольные события проекта

№	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Обсуждение плана проекта	01.09.15	Утверждение участников исследования
2	Литературный анализ статей	14.10.15	Отчет по изученной литературе
3	Подготовка необходимых реактивов и оборудования	16.10.15	Товарные накладные, сертификаты качества на заказанные реактивы
4	Собеседование с руководителем обсуждения всей имеющей информации	16.10.15	Предварительные условия определения

5	Подбор рабочих условия для микроволнового синтеза сополимеров молочной и гликолевой кислот	19.10.15-15.02.16	Отчет о проделанной работе
5.1	Подбор условий проведения синтезов	17.12.15	Анализы в виде таблиц и кривых
5.2	Подбор оптимальных условий проведения синтеза сополимеров молочной и гликолевой кислот	31.01.16	Анализы в виде таблиц, ИК и ЯМР-спектров
5.3	Подбор катализатор и сокатализаторов для синтеза сополимеров молочной и гликолевой кислот	15.02.16	Анализы в виде таблиц, ИК, ЯМР-спектров, графиков
6	Обработка и обсуждение полученных результатов, корректировка	20.03.16	Отчет
7	Оформление отчетов, представление результатов на конференциях, подготовка к защите	31.05.16	Отчет, сертификаты из конференции
8	Защита магистерской диссертации	15.06.16	Диплом

4.9.3 План проекта

План проекта подразумевает календарный график (таблица 26).

Таблица 26 – Календарный график проекта.

Код	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников
1	1.Обсуждение плана проекта	11	01.09.15	12.09.15	Газалиев Т.Ж., Губа Г.Я.
2	Литературный анализ статей	30	14.09.15	14.10.16	Газалиев Т.Ж.,
3	Подготовка необходимых реактивов и оборудования	2	15.10.15	16.10.15	Газалиев Т.Ж., Губа Г.Я.
4	Собеседование с руководителем, обсуждение всей имеющейся информации	1	16.10.15	16.10.15	Газалиев Т.Ж., Губа Г.Я.
5	Подбор оптимальных условий и изучение кинетики реакции дегидратации молочной кислоты	119	19.10.15	15.02.16	Газалиев Т.Ж., Губа Г.Я.
5.1	Изучение синтеза	59	19.10.15	17.12.15	Газалиев Т.Ж.

5	Газалиев Т.Ж., Губа Г.Я.	119										
5.1	Газалиев Т.Ж.	59										
5.2	Газалиев Т.Ж.	44										
5.3	Газалиев Т.Ж.	16										
6		34										
7	Газалиев Т.Ж.	71										
8	Газалиев Т.Ж.	20										
		288										

4.10 Бюджет научного исследования

В таблице 28 отображён список всех затрат за сырьё и материалы за весь период работы.

Таблица 28 – Сырьё и материалы.

Наименование	Марка, ТУ, ГОСТ	Кол-во	Цена за ед., руб., с НДС	Сумма, руб.
Сырьё и реагенты				
Молочная кислота		1 кг	900	900
Гликолевая кислота	Acros organics CAS 79-14-1	1 кг	1407	1407
Хлороформ	ГОСТ 20015-88	1 кг	144	144
Пара-толуолсульфокислота	ГОСТ 8981-78	1 кг	400	400
Октоат олова	ГОСТ 21931-76.	1 кг	850	850
Бензиловый спирт	ГОСТ 1625-89	1 кг	140	140
Кальция гидроокись	ГОСТ 2263-79	1 кг	180	180
Посуда химическая				
Колба круглодонная 100 мл	ГОСТ 23932-90	3 шт	220	660
Насадка-переходник	ГОСТ 25336-82	2 шт	134	268
Прочее				

Средство моющее д/посуды	Пемолюкс	1 уп	250	250
Халат белый х/б	-	1 шт	450	450
Перчатки латексные	-	20 пар	22	440
Оформление документации				
Бумага для офисной техники	Svetocopy	1 уп	130	130
Ручка шариковая	Pilot	2 шт	30	60
Всего за материалы				6289
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%)				257
Итого по статье С1.				6546

4.10.1 Сырье и материалы

В этой подглаве представляется затраты на все приобретённые материалы которые использовались за весь период работы по данной теме. По норме расходов определяется кол-во потребных материальных ценностей

В этой статье включены расходы на электроэнергию, согласно тарифу (2,81 руб. за 1 кВт/ч).

А) Трата электроэнергии в час для насоса составляет 1 кВт/ч

5 дней по 6 часов в среднем (сополимеризация молочной кислоты)

$$E = 30 \text{ кВт.}$$

Б) Расход электроэнергии микроволнового реактора составляет 0,9 кВт/ч

30 дней по 4 часов в среднем (сополимеризация молочной и гликолевой кислоты)

$$E = 30 * 4 * 0,9 = 108 \text{ кВт}$$

В) Электроэнергия для колбонагревателя равен 0,45 кВт/ч

5 раз (для удаления воды из производных тетраола) * 2 часа

$$E = 5 * 2 * 0,45 = 4,5 \text{ кВт}$$

Г) Электроэнергия для ИК-спектрометра равен 1,7 кВт/ч

Общая длительность использования составляет около 10 часов.

$$E = 10 * 1,7 = 17 \text{ кВт}$$

Д) Электроэнергия для ПК равен 0,16 кВт/ч

5 месяцев (компьютер работал в среднем 22 дня в месяц по 6 часов).

$$E = (5 \text{ мес.} * 22 \text{ дня} * 6 \text{ часов}) * 0,16 = 105,6 \text{ кВт.}$$

Е) Освещение (2 лампы по 100 Вт)

5 месяцев * 22 дня * 8 часов

$$E = (5 * 22 * 8) * 0,2 = 176 \text{ кВт}$$

Общая сумма затрат на электроэнергию составляет:

$$C_{\text{эл}} = (30 + 108 + 4,5 + 17 + 105,6 + 176) * 2,81 = 1239,49 \text{ руб.}$$

Итого расходы по материалам: $C_1 = C_m + C_{\text{эл}} = 6546 + 1239,49 = 7785,9 \text{ руб.}$

4.10.2 Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ

В этой статье включены затраты, связанные со специальным оборудованием, необходимым для проведения работ по данной теме. Вычисление стоимости специального оборудования производится по действующим прейскурантам, а в некоторых случаях по договорной цене.

Таблица 29– Расчет затрат по статье «Спецоборудование для научных работ»

п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, тыс. руб.	Общие затраты на оборудование, руб.
1	Микроволновая печь DAEWOO ELECTRONICS KOR- 6L15	1 шт.	4500	4500
2	Поляриметр AP-300	1 шт.	450000	45000
3	ИК спектрометр	1 шт	559025	55902,5
3	Итого	3 шт.		101352,5

Амортизация по спецоборудованию:

$$A_{\text{МП}} 4500 / 10 = 450$$

$$A_{\text{п}} = 450000 / 10 = 45000 \text{ руб/год}$$

$$A_{\text{ИК}} = 559025 / 10 = 55902,5 \text{ руб/год}$$

ЯМР-спектры в ТНЦ СО РАН (ТомЦКП СО РАН), который, следовательно, не состоит на балансе ТПУ. Цена одного образца = 50 руб. На исследование отправлено 10 образцов. Затраты на ЯМР-спектроскопию составили $10 \cdot 50 = 500$ руб.

Итоговые издержки на приобретение, амортизацию и использование специального оборудования в рамках исследовательского проекта составляют:

$$C_2 = 450 + 45000 + 55902,5 + 500 = 101352,5 \text{ руб.}$$

Расчет основной заработной платы

В работе над проектом принимало участие 2 человека: студент-магистрант и руководитель проекта.

Заработок студента-магистранта в форме стипендии считали за период с 01.2016 по 05.2016 год по установленной ставке 8000 руб./месяц: $5 \cdot 8000 = 40000$ руб.

Оплата руководителя рассчитывалась за весь период работы над проектом (01.2016 по 05.2016).

Оплата труда руководителя составила:

Руководитель проекта – 0,5 ставки доцента кафедры ФАХ, к.х.н

Оклад (1 месяц) = 20000 руб.

Зарплата за исчисленный период: $20000 \text{ руб.} \cdot 5 \text{ мес.} = 100000 \text{ руб.}$

С учетом Районного коэффициента: $100000 \cdot 1,3 = 130000 \text{ руб.}$

Сумма расходов по оплате труда сотрудников составила

$$130000 + 40000 = 170000 \text{ руб.}$$

Таблица 30 – Расчёт основной заработной платы с 01.2016 по 05.2016.

Исполнители	З _б , руб.	k _р	З _{мес} , руб	З _{осн} , руб.
Руководитель	20000	1,3	130000	100000
Магистрант			8000 _{стип.}	40000

Социальный налог на сотрудников (за исключением магистранта) равен 30,5 % от сумм заработной платы:

$$130000 * 0,305 = 39650 \text{ руб.}$$

Таблица 31 – Отчисления на социальные нужды.

	Руководитель	Магистрант
Зарплата	130000	40000
Отчисления на соц. нужды	39650	

Общая сумма расходов по оплате труда составила:

$$C_3 = 130000 + 39650 + 40000 = 209650 \text{ руб.}$$

Таблица 32 – Бюджет научного исследования.

N	Наименование	Сумма
1	Сырье, материалы и электроэнергия	7785,9
2	Оборудование	101352,5
3	Заработная плата	209650
4	Отчисления на социальные нужды	39650
Итого		317630,59

Итоговая сумма расходов по исследовательскому проекту выглядит следующим образом:

$$C_{\Sigma} = C_1 + C_2 + C_3 = 6628,09 + 101352,5 + 209650 = 317630,59 \text{ Руб.}$$

4.11 Оценка ресурсоэффективности

Оценка соц. эффективности оценивалось предположительно как повлияет реализация проекта на разные критерии социальной эффективности

Таблица 33 – Критерии социальной эффективности.

ДО	ПОСЛЕ
Затрудненность производства лекарственных средств пролонгированного действия. Систематический приём ЛС пациентом, в случае если пациент забудет принять лекарственное средство, это нарушит график приёма.	Возможность создания новых лекарственных средств пролонгированного действия. Неимение необходимости соблюдения графика приёма ЛС
Вредное воздействие препаратов на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот	Отсутствие вредного влияния препаратов основанных на сополимере молочной и гликолевой кислот, благодаря эффективной очистки.

Проведена сравнительная оценка эффективности продуктов-разработок в сравнении с аналогом.

4.11.1 Оценка сравнительной эффективности исследования

Таблица 34 – Группировка затрат по статьям аналогов разработки

Вариант исполнения аналога №	Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	Основная заработная плата	Отчисления на социальные нужды	Итого плановая себестоимость
1	1000	150000	350562	100000	701230
2	1000	170000	381631	120756	789314,3

Интегральный финансовый показатель высчитывается по формуле:

$$I_{\phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}} \quad (3)$$

где I_{ϕ}^p - интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} – стоимость i-го варианта исполнения;

Φ_{\max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Величина интегрального финансового показателя разработки показывает удешевление стоимости разработки.

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования вычисляется по формуле:

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a, \quad I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p, \quad (4)$$

где I_m – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов;

a_i – весовой коэффициент i-го параметра;

b_i^a, b_i^p – бальная оценка i-го параметра для аналога и разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности рекомендуется проводить в виде таблицы 35

Таблица 35 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта.

Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
1. Способствует росту производительности труда	0,1	5	4	3

пользователя				
2. Удобство в эксплуатации (соответствует требованиям потребителей)	0,15	4	3	4
3. Помехоустойчивость	0,15	5	4	3
4. Энергосбережение	0,20	5	4	2
5. Надежность	0,25	5	5	5
6. Материалоемкость	0,15	1	2	3
ИТОГО	1	25	22	20

$$I_m^p = 5 \times 0,1 + 4 \times 0,15 + 5 \times 0,15 + 5 \times 0,20 + 5 \times 0,25 + 1 \times 0,15 = 4,25$$

$$I_1^A = 4 \times 0,1 + 3 \times 0,15 + 4 \times 0,15 + 4 \times 0,20 + 5 \times 0,25 + 2 \times 0,15 = 3,8$$

$$I_2^A = 3 \times 0,1 + 4 \times 0,15 + 3 \times 0,15 + 2 \times 0,20 + 5 \times 0,25 + 3 \times 0,15 = 3,45$$

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет судить о приемлемости существующего варианта решения поставленной в магистерской диссертации технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности.

Список публикаций студента

1. Кабиева С. К. , Федорченко В. И. , Гусар А. О. , Газалиев Т. Ж. , Губа Г. Я. , Бакибаев А. А. Полимеризация молочной кислоты в условиях микроволнового облучения // Интеграция науки, образования и производства - основа реализации Плана Нации (Сагиновские чтения №7): труды международной научно-практической конференции: в 5 т., Караганда, 10-11 Декабря 2015. - Караганда: КарГТУ, 2015 - Т. 5 - С. 295-297 [393004-2016]

2. А.О. Гусар, Т.Ж. Газалиев, Г. Я. Губа, А.А. Бакибаев. Влияние мощности облучения на поликонденсацию молочной кислоты в условиях микроволнового синтеза // Перспективы развития фундаментальных наук [Электронный ресурс]: сборник трудов XIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Том 2. Химия. Россия, Томск, 26-29 апреля 2016 г.

3. Т.Ж. Газалиев. Полимеризация молочной и гликолевой кислот в условиях микроволнового облучения // Химия и химическая технология в XXI веке [Материалы]: XVII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Россия, Томск 17-20 мая 2016 г.

4. Т.Ж. Газалиев, Ю.Р. Мухортова, Г.Л. Лобанова. Исследование некоторых физико-химических свойств продуктов электроискрового диспергирования алюминиевых гранул в воде // Перспективы развития фундаментальных наук [Материалы]: сборник трудов XII Международная конференция студентов и молодых ученых. Россия, Томск, 21-24 апреля 2015